



J O H I M B Á N V Á Z A S   A L K A L O I D O K  
A Z   A L L O J O H I M B I N   T É R S Z E R K E Z E T É N E K   M Ó D O S I T Á S A

Kandidátusi értekezés

Irta:

dr. H o n t y   K a t a l i n

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke,

MTA Alkaloidkémiai Tanszéki Kutatócsoport

1 9 7 5



Mindenekelőtt Dr.Szántay Csaba akadémikusnak, Kutatócsoportunk vezetőjének tartozom köszönettel a téma kijelöléséért, irányításáért, munkámat állandóan figyelemmel kísérő sokoldalu útmutatásáért.

Őszinte köszönetemet fejezem ki Dr.Tőke László egyetemi tanárnak aki a tématerületre bevezetett, és tapasztalatainak átadásával -közel egy évtizeden át- messzemenő támogatást nyújtott. A Kutatócsoport tagjai közül első sorban Bekéné dr.Bárczai Marietta kandidátus értékes tanácsait és a disszertáció összeállításában nyújtott kritikai tevékenységét szeretném megköszönni. Dr.Szabó Lajos kandidátus szakmai segítségére mindig számithattam, köszönöm. A téma egyes részleteinek kidolgozásában Viskyné dr.Gombos Zsuzsa, Blaskó Gábor és dr.Tóth István vegyészmérnökök vettek részt, köszönet munkájukért.

A szinképek elkészítéséért dr.Kolonits Pál vezette tanszéki Műszerlaboratóriumnak, az analizisekért dr.Baloghné Batta Ilona által irányított Mikroanalitikának mondok köszönetet. A tömegspektrumok dr.Tamás József irányításával az MTA Kémiai Szerkezetkutató Laboratóriumában készültek, munkámhoz nélkülözhetetlen közreműködésüket hálásan köszönöm.

A preparatív munkában való részvételért Gruiz Katalin vegyészmérnököt és György Judit technikust, a dolgozat gépeléséért Uzoni Károlynét illeti elismerés.

Disszertációm a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén készült. Köszönöm e tanszék vezetőjének, Dr.Lempert Károly akadémikusnak, valamint a Magyar Tudományos Akadémiának munkám támogatását.

## Tartalomjegyzék

old.

Bevezetés, célkitűzés .....	1
-----------------------------	---

### 1./ fejezet

<u>Irodalmi áttekintés a johimbinalkaloidokról .....</u>	4
1.1. <u>A johimbánváz sztereokémiája .....</u>	5
1.2. <u>Johimbánvázalkaloidok .....</u>	8
1.2.1. A konfiguráció és konformáció meghatá- rozása .....	18
1.2.2. Az aszimmetriacentrumok inverziója .....	23
1.3. <u>Johimbánvázalkaloidok szintézise</u>	
1.3.1. Néhány szintézis-lehetőség .....	28
1.3.2. Hazai munkák .....	34
1.3.2.1. Normálvázalkaloidok szin- tézise .....	34
1.3.2.2. Allojohimbánvázalkaloidok szintézise .....	39

### 2./ fejezet

#### A munka elvi részének ismertetése

2.1. <u>Telitetlen-telített vegyes észterek Dieckmann- -kondenzációja. A 15,16-dehidro-johimbánváz ki- alakítása és szintetikus alkalmazása .....</u>	43
2.2. <u>A D/E-gyűrűanelláció irányítása</u>	
2.2.1. <u>Normál- és epiallovázalkaloidok johimbinon- -izomerek szintézise .....</u>	63
A rövidített johimbinszintézis .....	68



old.

2.2.2. <u>Allo- és epiallovázás johimbinon-</u> <u>izomerek szintézise</u> .....	71
A 17-epikorinantin előállítása .....	77
2.3. <u>Gyűrűzárás <math>\alpha, \beta</math>-telítetlen nitrilekkel</u> .....	80
2.4. <u>Az allojohimbin térszerkezeti képletének mó-</u> <u>dosítása</u> .....	82
2.5. <u>Epiallovázás johimbin-izomerek független szin-</u> <u>tézise</u> .....	91
2.6. <u>Sztereoizomer johimbinonok redukciója. Átte-</u> <u>kintés</u> .....	101

### 3./ fejezet

<u>A kísérleti munka leírása</u> .....	107
(A részletes tartalomjegyzéket lásd .....	109
<u>Összefoglalás</u> .....	
<u>Irodalomjegyzék</u> .....	
<u>Függelék</u>	

## Bevezetés, célkitűzés

Korunkban a természetes szerves anyagok, közöttük az alkaloidok kémiája változatlanul az érdeklődés középpontjában áll. A tématerületen belül különösen jelentős szerepet játszanak a rendkívül változatos felépítésű indol-alkaloidok, s a kutatások tekintélyes részét fordítják szerkezetfelderítésükre, szintézisük és bioszintézisük tanulmányozására. A megnyilvánuló fokozott érdeklődést elsősorban az alkaloidok gyógyászati és tudományos jelentősége indokolja.

Az alkaloidkémiai kutatás hazánkban is komoly hagyományokkal rendelkezik, főleg a papaverin, a morfin, valamint a tropánvázas alkaloidok területén.

A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az 1950-es évek elején, Beke professzor irányításával új kutatóbázis alakult ki, és érdeklődésük elsősorban a pszeudobázisos amino-alkoholok tautomériaviszonyainak vizsgálatára irányult. Az itt szerzett elméleti tapasztalatok izokinolin-, illetve benzo[a]kinolizinvázis vegyületekre történő kiterjesztése kiváló alapot teremtett Szántay akadémikus nevéhez fűződő későbbi szintetikus sikerekhez. Az Alkaloidkémiai Kutatócsoport elért eredményei közül kiemelkedik az emetin és protoemetin sztereoszelektív totálszintézise (1963). Az utóbbiban alkalmazott szerkezetfelépítési elv alkaloidkémiai kiterjeszthetőségét a korinanteidin és izomerjei, a tubolozin, a berbánvázas johimbin-analogonok (1968-1972), valamint napjainkban a dezpirrolo-dezerpidin és vinkaminalkaloidok sikerrel megoldott szintézise (1973-1975) jelzik.



Az MTA Alkaloidkémiai Tanszéki Kutatócsoport az 1960-as évek közeoén kezdett johimbinalkaloidokkal foglalkozni. Munkánk megkezdésekor e területen is világszerte intenzív kutatás folyt és néhány év alatt számtalan közlemény jelent meg az alkaloidcsalád egyes képviselőinek izolálásáról, új reakcióikról, farmakológiai hatásuk tanulmányozásáról. Meglepően kevesen foglalkoztak azonban a totálszintézis kérdésével, ezért érdeklődéssel fordultunk a tématerület felé. Reméltük, hogy taasztalataink birtokában hozzájárulhatunk a még megoldatlan problémák csökkentéséhez, s így célul tűztük ki a pentaciklusos johimbinalkaloidok, közöttük a hat aszimmetriacentrumos rezerpinalkaloidok totálszintézisét, a szerkezet és a farmakológiai hatás tanulmányozását. A Kutatócsoport korábbi eredményes alkaloidszintézisei céljaink eléréséhez reális reményt nyújtottak. Szintetikus tervünk megvalósulásának döntő állomását jelentette az öt aszimmetriacentrumos normálvázás johimbinalkaloidok szintézise (1965).

Az Alkaloidkémiai Kutatócsoport tagjaként 1964 óta veszek részt a johimbinalkaloidok szintézisére irányuló kutatásokban. Az e területen végzett munkám egy részét műszaki doktori értekezésemben (1969) ismertettem.

Kandidátusi disszertációmban alkaloidkémiai kutatásaink legújabb eredményeiről kívánok beszámolni. Az irodalmi részben (1. fejezet) rövid áttekintést olvashatunk a disszertáció témakörébe tartozó johimbinalkaloidokról. Mivel ezek a természetes szerves anyagok azon ritka-szerencsés csoportját alkotják, melyekről igen sok kézikönyv és

monográfia jelent meg, tárgyalásukat a lényeg megértéséhez feltétlenül szükséges szintig leszűkítettem. Nem mellőzhettem azonban sztereokémiájuk rövid áttekintését. Ugyancsak itt említem meg a Kutatócsoport johimbánvázis alkaloidszintéziseinek azon korábbi eredményeit is, melyekre a későbbiekben már mint irodalomra hivatkozom.

A johimbinalkaloidok témakörének újabb kutatási eredményeit a disszertáció 2. fejezetében foglaltam össze, ahol bemutatom a sztereoizomer johimbine előállítására kidolgozott új, regioszelektív módszerünket. Ismertetem az allo- és epiallojohimbánvázis johimbinalkaloidok első szintézisével kapcsolatos kutatási tevékenységünket, ami ezen alkaloidcsalád két képviselőjének térszerkezeti módosításához is elvezetett.

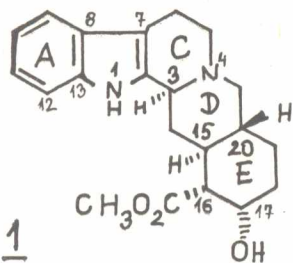
A 3. fejezetben az elvégzett kísérletek leírását találhatjuk. Függelékként csatolom a tématerület áttekintését megkönnyítő, összefoglaló táblázatokat, a disszertációhoz tartozó közleményeket, valamint a szinképdokumentációt.



## 1. fejezet.

### Irodalmi áttekintés a johimbinalkaloidokról.

A johimbin(1) és sztereoisomerjei kiemelkedő helyet foglalnak el a természetes szerves anyagok kémiájában. Alig találunk olyan alkaloidkémiái kézikönyvet, monográfiát, mely ne foglalkozna a kémiai és sztereokémiai szempontból igen változatos vegyületcsoport egyes képviselőivel. A merevitett és flexibilis gyűrűrendszerek együttes jelenléte természetes modellt jelent sztereokémiai problémák tanulmányozásához, a konformáció és reaktivitás összefüggésének vizsgálatához.



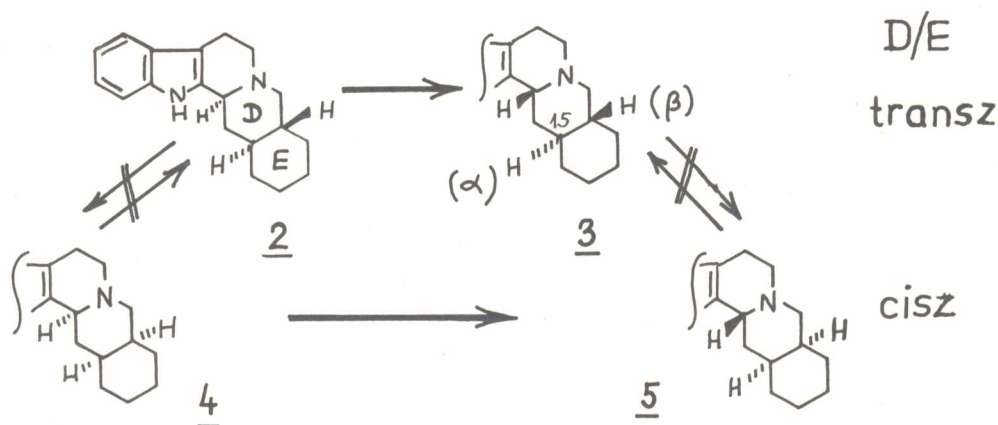
megjelenő köteteiből nyerhetünk rendszeres információt.

Ez a kedvező körülmény - és a könyvek könnyen hozzáférhető volta - lehetővé teszi, hogy disszertációmban csak azokra az irodalomból már részben ismert kérdésekre térjek ki, melyek munkám szempontjából feltétlenül lényegesek, s így mellőzöm a szokásos "történeti áttekintést".

### 1.1. A johimbánváz sztereokémiája.

A johimbinalkaloidok pentaciklusos gyűrűrendszerét - a részlegesen telített indolo[2,3-a]benzo[g]kinolizint - johimbánváznak nevezzük. Az alapváz három aszimmetriacentruma négy sztereoizomer racemát felépítését teszi lehetővé (2-5), melyek jelölése - általánosan elfogadott formában - az alapnév elé tett normál(N)-, pszeudo(P)-, allo(A)- és epiallo(E)-előtagokkal történik.

A konvenciónak megfelelően, a racemátok ábrázolásában azt az antipódot tüntetjük fel, melyben a 15-ös hidrogén a gyűrűrendszer alatt, az u.n.  $\alpha$ -térfélen található. Ehhez igazodik a szubsztituensek térállásának  $\alpha$  és  $\beta$  jelölése is<sup>3c,24</sup>.





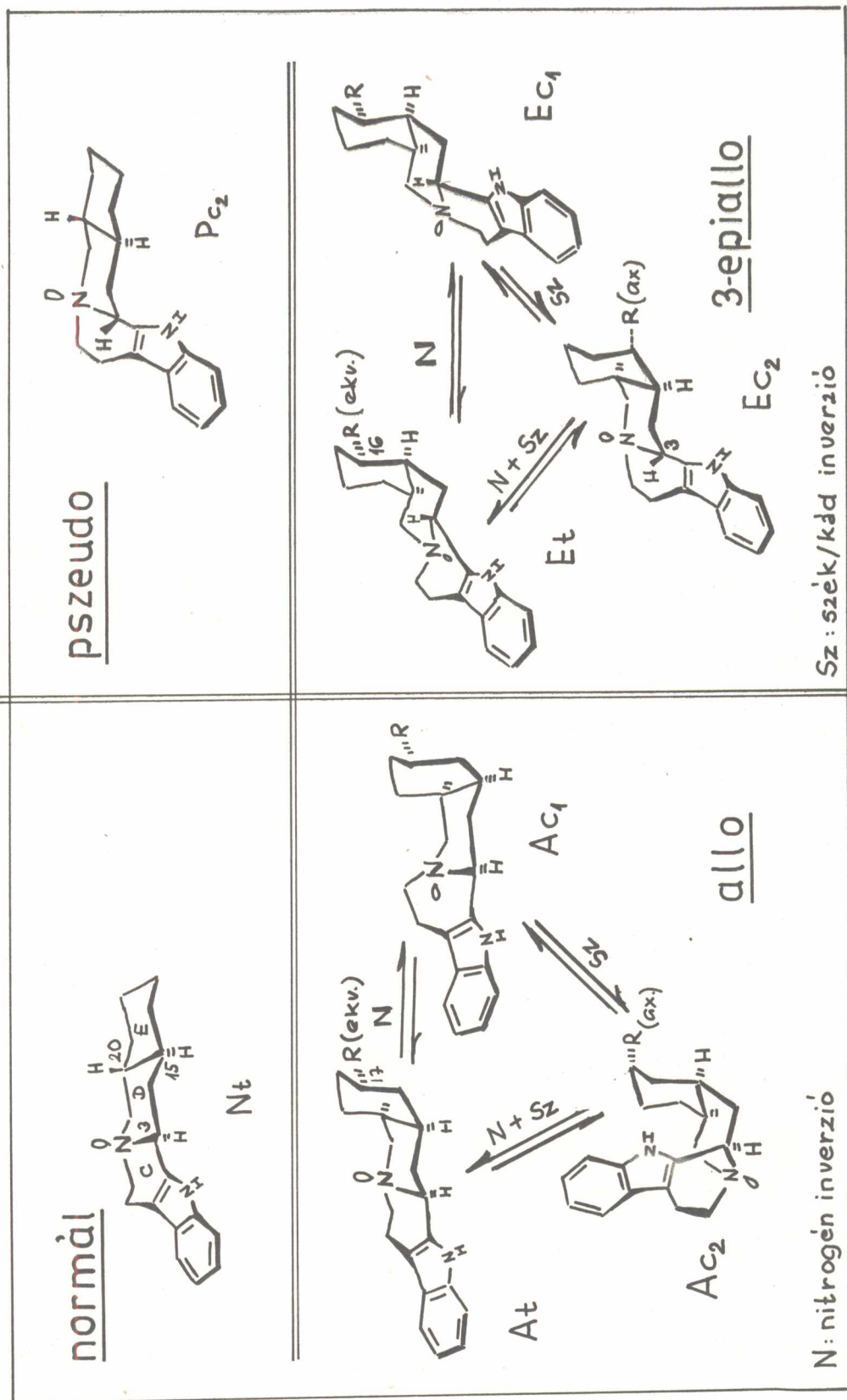
A jobb áttekinthetőség kedvéért az alapvázak konfigurációs és konformációs lehetőségeit külön ábrán tüntettem fel (1. ábra). Az ábrából láthatjuk, hogy a merevitett-gyűrűs, transz-D/E kapcsolatu normálvázban az indol-szubsztituens rögzítetten ekvatoriális, míg a pszeudovázban axiális térállásu. Az allo- és epiallo-gyűrűrendszerekben a cisz-D/E kapcsolat - az alapvázakban és a szubsztituált származékokban egyaránt - székinverziót is megenged. S mint-hogy a tercier nitrogénatom konfigurációs inverziója kis energiaigényű (és így jelenléte a sztereoizomerek számát nem növeli, csupán a konformációt befolyásolja), a mobilis konformációju vázak mindegyikében - egy adott alapváz-konfiguráción belül - három különböző [egy transz(t) és két cisz( $c_1, c_2$ )] konformer jelenlétével számolhatunk<sup>25,131, +</sup>.

A szubsztitutes nélküli alapváz vonatkozásában mindig az At- és Et-konformer a legállandóbb (indol-helyettesítő ekvatoriális helyzetben), a szubsztituált vázakban azonban a konformációs egyensúlyi viszonyok alapvetően megváltozhatnak. Intramolekuláris kölcsönhatások következtében olyan egyensúlyi helyzet is kialakulhat, melyben az Ac- vagy Ec-konformerek valamelyike válik uralkodóvá. Ez utóbbinak talán legszemléletesebb példája két epiallováz sztereoizomer rezerpinszármazék (6,7) viselkedése<sup>26c</sup>:

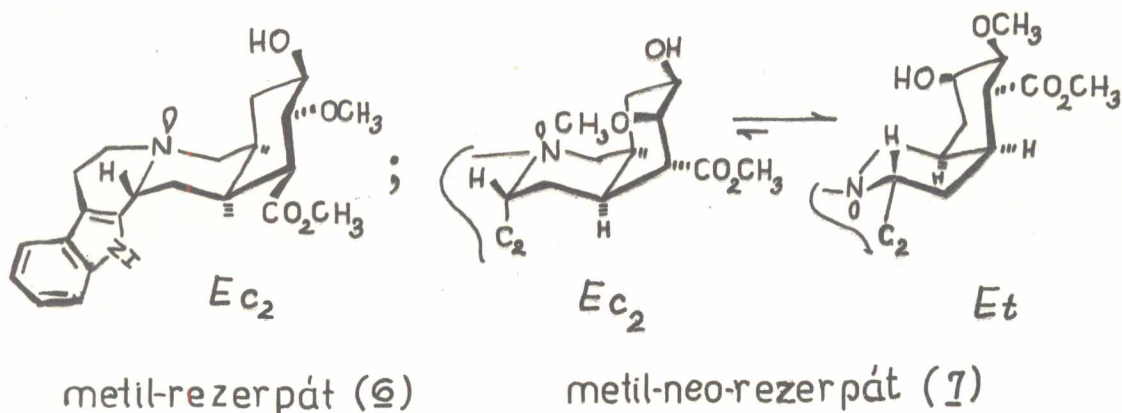
+

Az egyik cisz konformer ( $Ac_1$  ill.  $Ec_1$ ) energiatartalma lényegesen magasabb, s így a johimbánváz vegyületek konformációs egyensúlyi viszonyainak tárgyalásánál ezt a konformert nem szokták számításba venni.

# A johimbánváz sztereokémiája

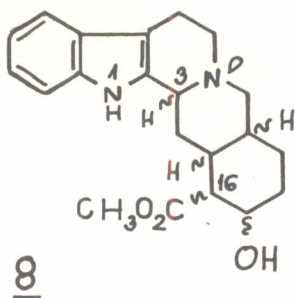






## 1.2. Johimbánvázaskalkaloidok

Szűkebb, és általunk is használt értelemben johimbinkalkaloidoknak(8) tekintjük a johimbint(1) és a növényvilágban előforduló sztereoisomerjeit. A napjainkig megismert alk-



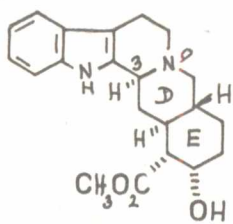
kaloidekról (és a természetben elő nem forduló izomerjeikről) a 2. ábra, valamint az I. táblázat nyújtanak áttekintést, ahol a természetes anyagokat csillag(\*) jelzi, és az előfordulásukra ill. előállításukra vonatkozó legfontosabb irodalmi adatokat is feltüntettem.

<sup>+</sup> Az összeállításban csupán a  $C_{21}H_{26}N_2O_3$  brutto képletű sztereoisomerek szerepelnek, s nem vettém be azokat, melyek pl. a 16-os és 17-es szénatomokon kívül is tartalmaznak helyettesítőt. A későbbiekben azonban némelyikre hivatkozom, ilyenek pl.:

Helyettesítő az A-gyűrűn: excelsinin(10-metoxi-johimbint)<sup>90</sup>, venantint(9-metoxi-epiallojohimbint), izovenantint(9-metoxi-allojohimbint)<sup>73ab</sup>, seredint(10,11-dimetoxi- $\alpha$ -johimbint)<sup>92</sup>, Dehidrogénezett E-gyűrű: 19-dehidrojohimbint<sup>93</sup>, gambirtannint<sup>95a</sup>, alsonilint<sup>95b</sup>, szempervvirint<sup>94</sup>, Különböző rezerpinszármazékok: dezerpidint<sup>42</sup>, raunescint<sup>9</sup>, Egyéb: O-acetil-johimbint<sup>90</sup>.

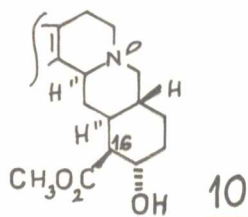
# johimbín sztereoizomerek

## D/E-transz



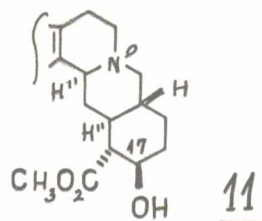
johimbín

1



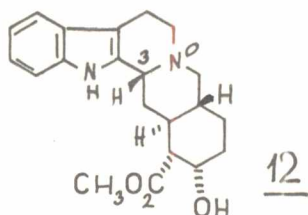
korinantin

10



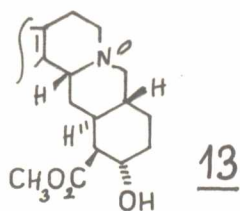
$\beta$ -johimbín

11



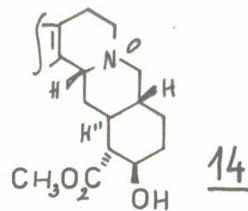
pszeudojohimbín

12



3-epikorinantin

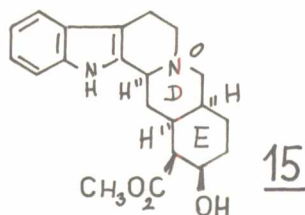
13



3-epi- $\beta$ -johimbín

14

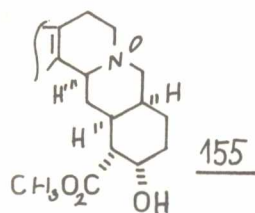
## D/E-cisz



tévesen

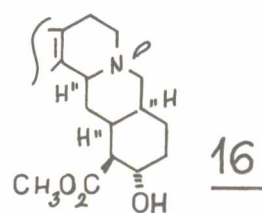
allojohimbín

15



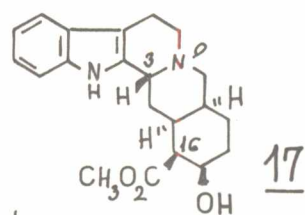
helyesen

155



$\alpha$ -johimbín

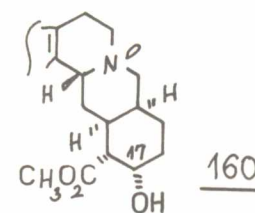
16



tévesen

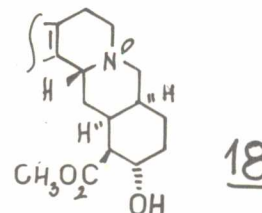
3-epiallojohimbín

17



helyesen

160



3-epi- $\alpha$ -johimbín

18

J O H I M B I N S Z T E R E O I Z O M E R E K<sup>®</sup>

N É V	térszer- kezet	izolálás <sup>+</sup>	szintézis	IR	MS <sup>++</sup>	NMR	ORD
johimbin( <u>1</u> ) <sup>⌘</sup>	24a, 28a (MRD) 72b, 58a (ORD)	3b, 9, 46b, 52, 90, 58b,	47ab, 97, 98, 119, 125,	10a, 10c, 46b, 58b,	10g, 10d, 10i, 90; 96,	64, 90	28d, 90
korinantin( <u>10</u> ) <sup>⌘</sup> rauhimbin <sup>46b</sup>	24a, 35a, 35b, 46ab,	46a, 52,	—	10c, 10d, 46b,	10d, 96,	64,	—
β-johimbin( <u>11</u> ) <sup>⌘</sup>	3b, 35c, 36, 48, 53,	3b, 9, 52, 53, 58b,	97, 98, 125,	10c, 35c, 58b,	91, 96,	64,	72b,
pszeudojohim- bin( <u>12</u> ) <sup>⌘</sup>	3b, 24a, 35b, 77,	3b, 9, 52,	56b, 47ab, 97, 98, 119,	10c, 10d,	10d, 96,	64,	28d, 58a, 72b,
3-epikorinan- tin( <u>13</u> )	24a,	—	—	24a,	10d, 96,	—	—
3-epi-β-johim- bin( <u>14</u> )	24a, 76b,	—	—	—	10d, 96,	—	—
allojohimbin( <u>15</u> ) <sup>⌘</sup>	24a, 37, 39,	9, 52,	—	10c, 39, 37,	10d, 96,	—	—
α-johimbin( <u>16</u> ) <sup>⌘</sup>	37, 39, 42,	3ab, 9, 52, 54,	—	3ab, 10a, 10c 10d, 37, 39, 46d,	10d, 96,	64,	72b,
3-epiallojohim- bin( <u>17</u> )	24a,	—	—	24a,	—	—	—
3-epi-α-johim- bin( <u>18</u> ) <sup>⌘</sup> izorauhimbin <sup>46d</sup>	24a, 42, 43, 45ab, 46a-d, 77	9, 52, 46a,	—	10c, 10d, 46b, 46c, 46d,	—	—	—

<sup>®</sup> Alapirodalom: 1, 2a-e, 9.

<sup>⌘</sup> természetes anyagok; <sup>+</sup> csak az újabbak, lásd még 7, 9. irod.  
<sup>++</sup> lásd még 3c, 9, 10c, 10d irod.

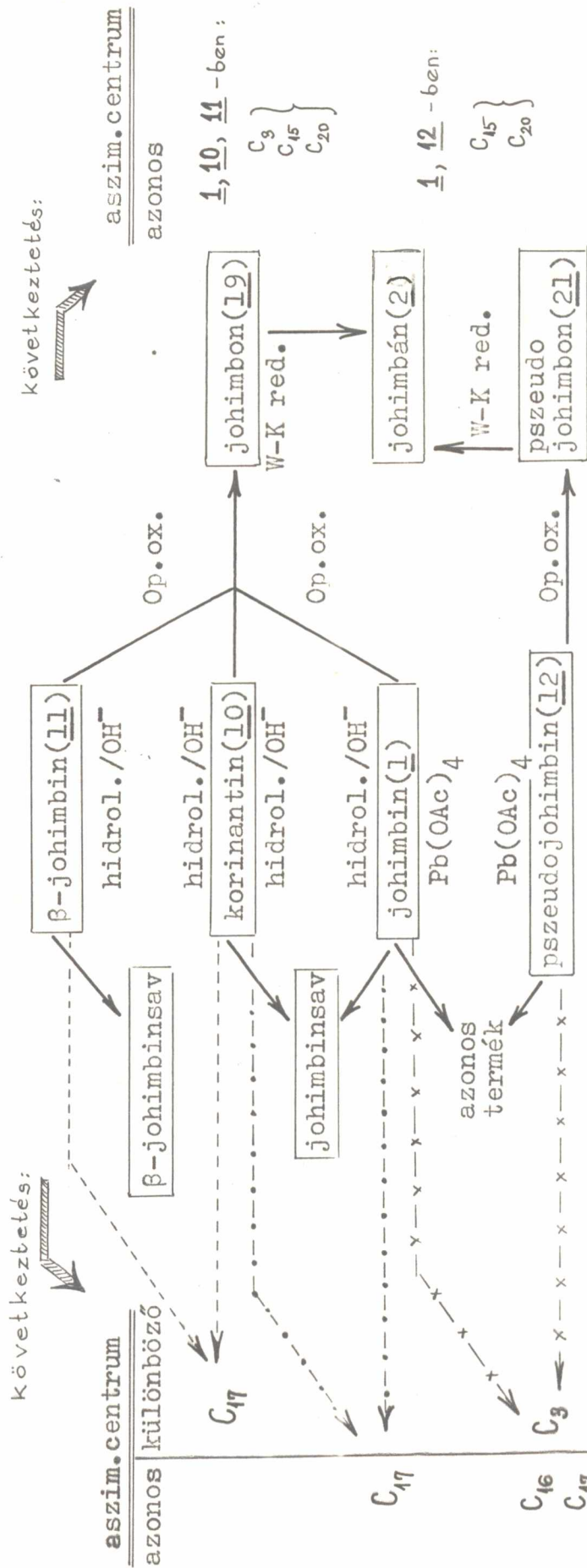


A csoport névadó főalkaloidját, a johimbint(1) még a múlt században Hesse izolálta<sup>27</sup>, de azóta is számtalan közlemény számol be újabb előfordulásairól<sup>7,9</sup>. Szerkezetét az 1950-es évek közepéig egyértelműen igazolták, abszolút konfigurációjának megállapítását Klyne és munkatársai MRD-vel<sup>28a</sup>, Djerassi ORD-vel végezte<sup>28b</sup>, s a felírt térszerkezeti képletet Ban Prelog-féle aszimmetriás szintézise<sup>28c</sup> erősítette meg. A pentaciklusos gyűrűrendszer igazolása többirányú degradációs reakciósorozattal történt, s ez elsősorban Barger, Wintenstein és Wibaut nevéhez fűződik<sup>29a-f</sup>. (Részletesebben l. irod.: 2, 5). Az alapváz szerkezetfelderítése során a (metoxi-karbonil)-csoport helye is ismertté vált, míg a hidroxil-csoportra vonatkozó információk Vitkoptól<sup>30</sup> származnak. Ugyancsak ő tette a gyűrűrendszer D/E-transz térszerkezetére vonatkozó első javaslatokat is. Megállapításaik helyességét Swan johimbon<sup>31</sup> (1950) és Van Tamelen johimbán(2) szintézise<sup>32</sup> (1956) mindenben bizonyította.

A D/E-transz-vázás alkaloidok szerkezetfelderítését célzó - és alátámasztó vizsgálatok vázlatát a 3. ábra szemlélteti.

A johimbin(1) 3-as szénatomjának  $\alpha$ -konfigurációja savval szembeni stabilitásából<sup>24a,33</sup> következik, a C<sub>16</sub>-os és C<sub>17</sub>-es aszimmetriacentrumoké pedig - egyéb bizonyítékok mellett - abból is, hogy az alkaloidból/SOCl<sub>2</sub> és piridin jelenlétében/ ill. savanyú kénsavészteréből E<sub>2</sub>-eliminációban apo-johimbint(20) nyerhetünk<sup>34</sup>. A feltüntetett térszerkezeti képlet az abszolút konfigurációt is helyesen tükrözi.

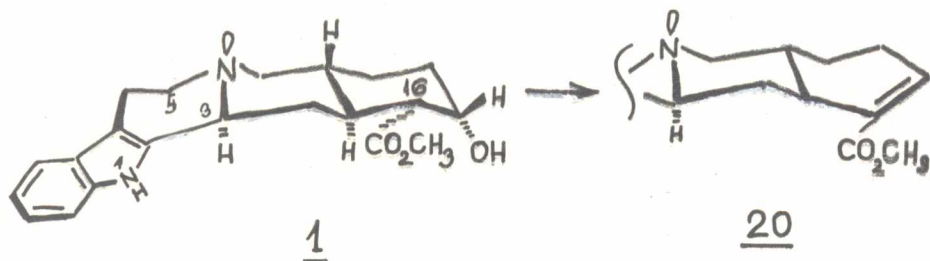
# ALKALOID



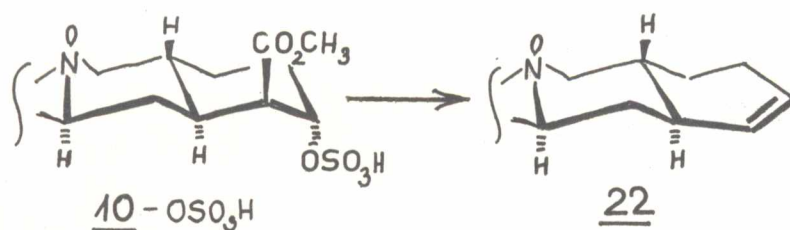
D/E-transz-vázás johimbinalkaloidok szerkezetfelfedezése

3. ábra

Op. ox. = Oppenauer oxidáció  
W-K red. = Wolff-Kishner redukció

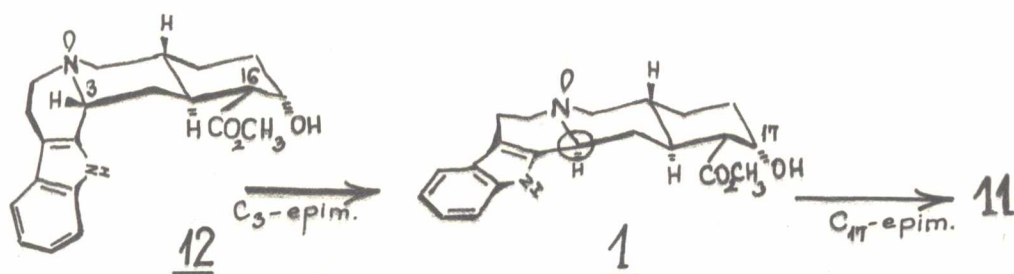


Az, hogy a korinantin(10) hasonló típusu reakcióját dekarboxilezés is kíséri, a karboxil- és szulfátcsoport diaxiális elhelyezkedésére utal<sup>35a</sup>:

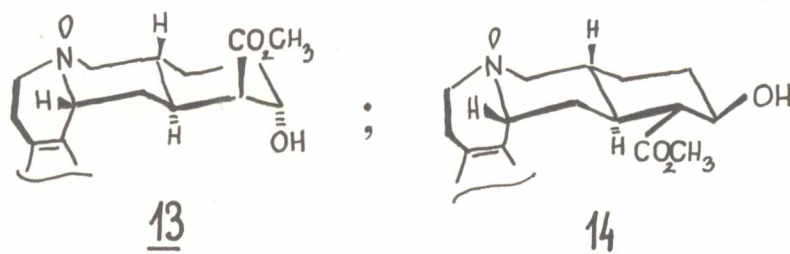


A 10-ből, bázikus hidrolizissal johimbinhez (1) jutunk, míg savas hidrolízis során változatlanul visszanyerhető<sup>35a</sup>. A normálváz harmadik, s egyben legállandóbb tagjának a  $\beta$ -konfigurációju hidroxilcsoportot tartalmazó  $\beta$ -johimbin-nek(11) szerkezetfelderítése a johimbinnel analog uton történt. Felírt térszerkezetét reaktivitása is egyértelműen alátámasztja, így pl. főtermék a johimbinon(<sup>72</sup>, l. 36, 37. old.) fémhidrides<sup>24a</sup>, ill. nátrium-alkoholátos<sup>36</sup> redukciójában, báziskatalizált epimerizációnak nem vethető alá, és megfelelő körülmények között johimbinből (1) is előállítható<sup>24a,48</sup>.





A merevitett gyűrűrendszer pseudo változatának napjainkig izolált egyetlen természetes alkaloidja a pseudojohimbine(12). Szerkezetét egyértelműen bizonyítja az, hogy  $C_3$ -epimerizációban johimbinné alakítható<sup>24a,35c</sup>.



A 3-epi- $\beta$ -johimbine(14) és a 3-epi-korinantine(13) a megfelelő normálvázis epimerekből nyerték oly módon, hogy a 3,4-dehidroszármazékok kettőskötését fém cinkkel, sav jelenlétében redukálták<sup>24a</sup>.

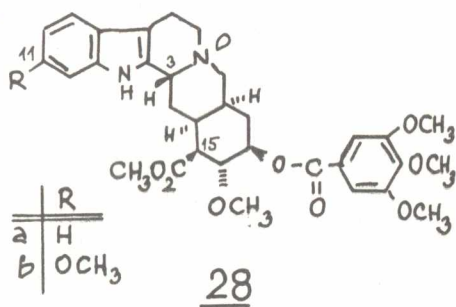
A johimbine konfigurációjának meghatározására folytatott sokoldalú vizsgálatok egyúttal sztereoizomerjei térszerkezetére is felvilágosítást nyújtottak, így azok szerkezetfelderítésére - részben - a johimbinnél már ismertetett módszereket használták, illetőleg az arezerpin-kutatásokkal párhuzamosan haladt.

A mobilis vázrendszerek (l. 2. ábra, 9. old.) lehetséges sztereoizomerjei közül napjainkig csupán az

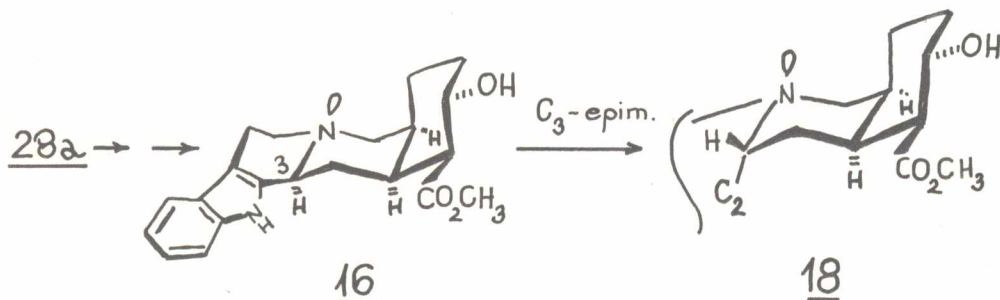
$\alpha$ -johimbint(16), allojohimbint(15) és a 3-epi- $\alpha$ -johimbint(18) izolálták<sup>1,2,7,9</sup>.

Az  $\alpha$ -johimbint(16) (=korinantidin=rauvolzscin) térszerkezetére tett korábbi javaslatokat<sup>3ab,37,39</sup> a dezerpidin(28a)<sup>41ab</sup>,

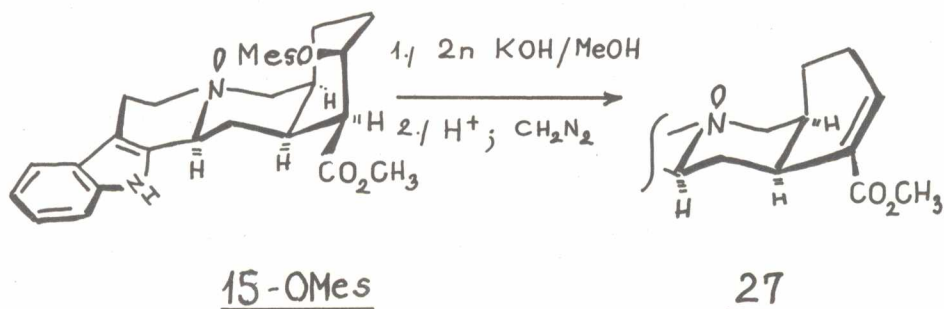
de főként a rezerpin(28b)szerkezetmeghatározására kifejtett széleskörű munka során több oldalról is igazolták<sup>41a-c, 42-44</sup>.



Ugyanez vonatkozik az epiallovázis, funkciós csoportjait (stabilis konformerjében) diekvatoriális térhelyzetben tartalmazó 3-epi- $\alpha$ -johimbintre(18) (=izorauhimbint<sup>46d</sup>) is<sup>42,43,45</sup>.

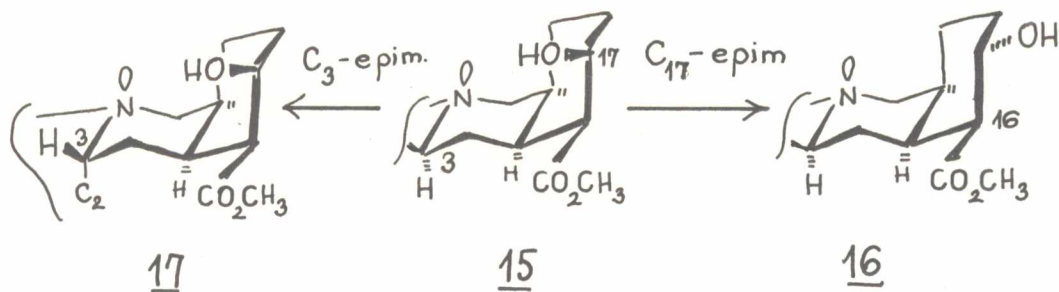


A másik ismert allovázis alkaloid az allojohimbint(15). Mezilátjából - lugos közegben végzett melegítéskor - az  $\alpha$ -johimbint(16) hasonló reakciójából már ismert apo-rauvolzscin(27) keletkezett<sup>44</sup>.



Ugyancsak közös termékhez, az allojohimbonhoz(23) vezetett a két alkaloid(15,16) Oppenauer-oxidációja is<sup>39,40ab</sup>. A 23 keton térszerkezetét szintézissel is megerősítették<sup>110</sup> (l. a 4. ábrán). Mindezekből következik, hogy az allojohimbinben(15) és az  $\alpha$ -johimbinben(16) a C<sub>3</sub>-, C<sub>15</sub>- és C<sub>20</sub>-konfiguráció azonos, és a D/E-gyűrűanelláció cisz<sup>34,39</sup>.

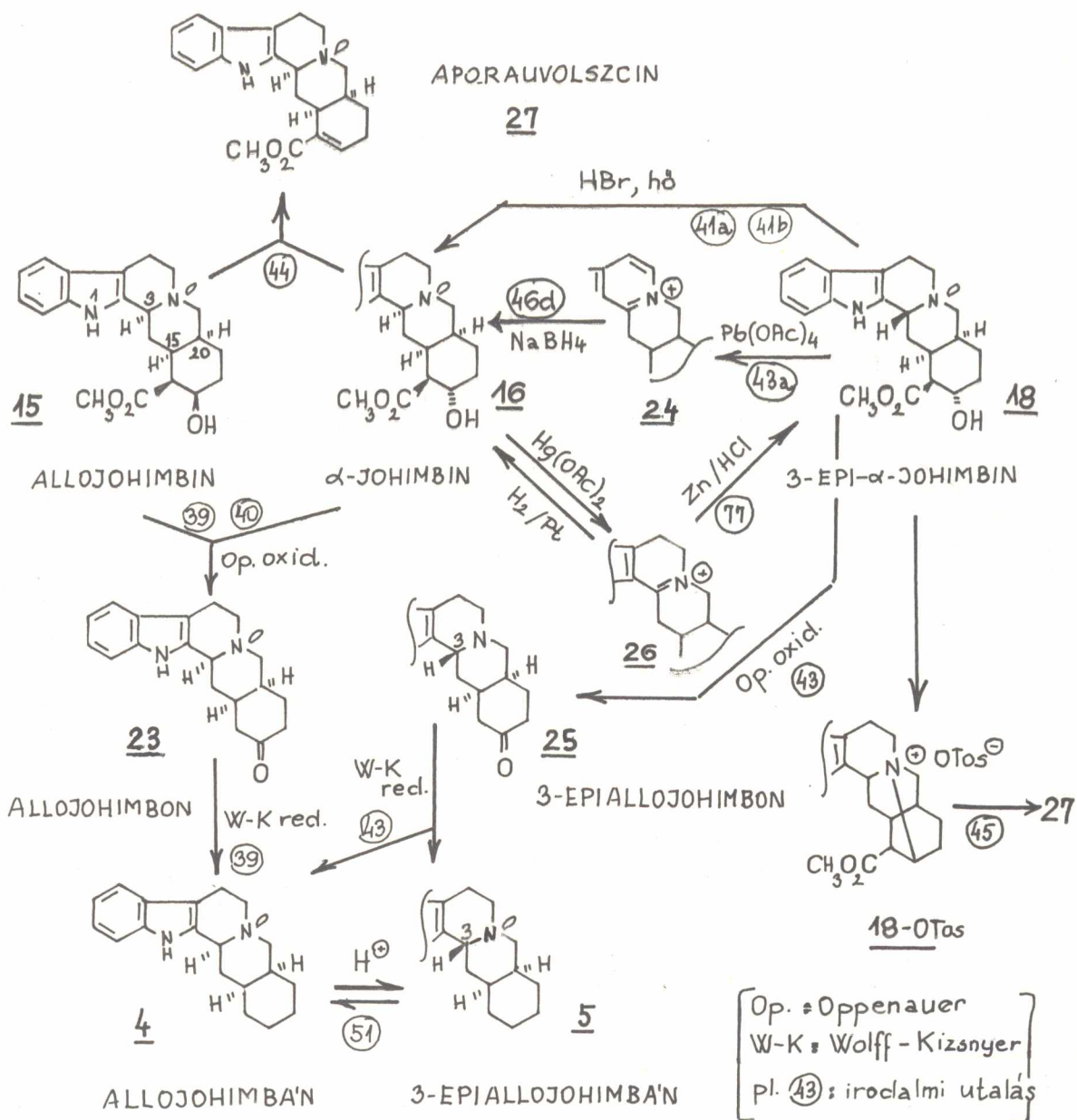
A munkánk megjelenéséig<sup>135</sup> helyesnek tekintett 15 térszerkezeti képlet felírása Janot és munkatársainak azon megfigyelésén alapult, hogy az alkaloid kálium-(terc-butilát) hatására, benzolban, a már igazolt szerkezetű  $\alpha$ -johimbinné(16) alakítható<sup>24a,48,49</sup>. Minthogy ilyen módon a C<sub>17</sub>-es hidroxilcsoport epimerizációja valóban kiváltható (pl. johimbin(1)  $\rightarrow$   $\beta$ -johimbin(11)<sup>24a,49</sup>), az allojohimbint(15) az  $\alpha$ -johimbin(16) C<sub>17</sub>-es epimerjének tekintették<sup>1-9,24a</sup>.



A természetben elő nem forduló 3-epiallojohimbint(17) -C<sub>3</sub>-epimerizációval - az allojohimbinből(15) állították elő<sup>24a</sup>.

A D/E-cisz-vázás alkaloidok közötti konfiguratív korrelációról a 4. ábra nyújt áttekintést. A feltüntetett





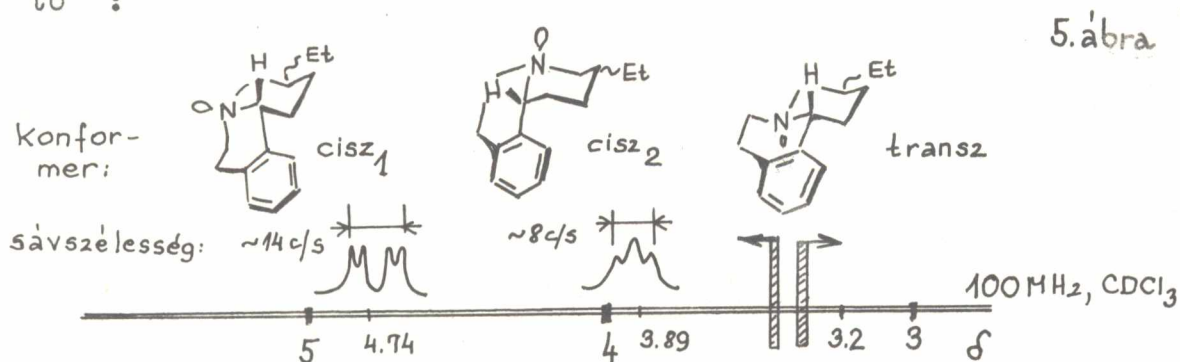
Konfigurativ korreláció az allo/epiallovázak  
alkaloidok között

reakciósorozat lényegében azonos a normálvázás alkaloidoknál már ismertetettel, (l. 12. old.), különbséget csupán a vázrendszerek mobilitása és a  $C_3$ -konfiguráció instabilitása jelent. Ezért az egyes reakciók értékelésénél, a következtetések levonásánál mindig figyelemmel kell lennünk pl. arra, hogy a  $C_3$ -konfiguráció már hig ásványi savas kezelésnél invertálódhat, vagy az erősen bázikus közegben végzett reakciók (pl. Wolff-Kizsnyer redukció) ugyancsak allo/apiallo\_ egyensúlyi keverékhez vezethetnek. Hasonlóképpen: mindhárom alkaloid bázisos hidrolízise a megfelelő savat adja, melyből észterezés után az izomerek változatlanul visszanyerhetők, azaz a hidrolízis körülményei között a  $C_{16}$ -os aszimmetriacentrum konfigurációja állandó<sup>43b</sup>. Ugyanakkor alkoxid-házis hatására ez már invertálódhat, mint ahogy pl. számos rezerpin-származék<sup>26c,86</sup>, és a 3-epi- $\alpha$ -johimbin(18) esetében is tapasztalták<sup>78b</sup>. (L. még a 25. old.-t is.)

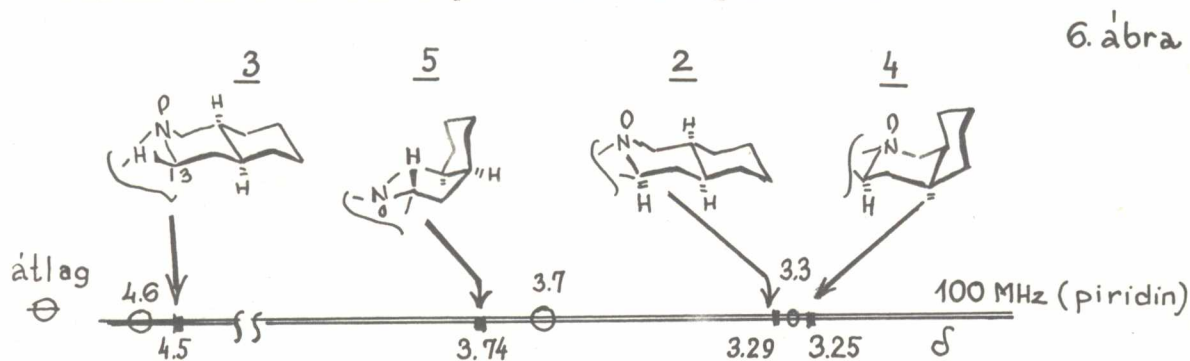
#### 1.2.1. A konfiguráció és konformáció meghatározása

A térszerkezet vizsgálatára és pontos meghatározására napjaink modern szerkezetvizsgáló módszerei tág lehetőséget biztosítanak. Ezek közül régóta használt, de még ma is jelentős súllyal rendelkezik az infravörös spektroszkópia, a 2730-2800/cm tartományban megfigyelhető abszorpciós sávok analízise<sup>25a,26,55-57,61</sup>. Utóbbiak megjelenéséből a C/D-gyűrűk transz anellációjára (és egyben a Nt-, At- és Et konformerek valamelyikére következtethetünk.

Hasonló információt nyújt az NMR-spektroszkópia is: a  $C_3$ -proton kémiai eltolódásában a nitrogén magános elektronpárjának a szomszédos hidrogénatom(ok)hoz viszonyított orientációja tükröződik vissza<sup>3d,25a,26a,58c,61</sup>. Az említett protonra megfigyelt  $\delta$  értékekből a C/D gyűrűanellációra (cisz vagy transz), míg a vonalfelhasadás jellegéből a cisz-konformerek típusára is következtethetünk<sup>59,60</sup>. Így pl. egyszerűbb modellek esetén a konformációs egyensúlyban résztvevő konformerek aránya is jól megállapítható<sup>60</sup>:



A közelmúltban a sztereoizomer johimbán-alapvázak  $C_3$ -protonjainak  $\delta$  értékeit is sikerült pontosan meghatározni<sup>58c</sup>, a kapott (jellemző) kémiai eltolódásértékek ismeretlen gyűrűanellációju johimbinalkaloidok szerkezetmeghatározásánál kiindulópontként szolgálhatnak:<sup>+</sup>



A  $C_3$ -protonok kémiai eltolódása az alapvázakban

<sup>+</sup>Az anellációs proton a transz konformerekben 3.3-nál, a cisz konformerekben ennél kisebb térerőnél jelenik meg. A jel a  $Ac_2$  és  $Ec_2$ -nél 1:2:1 triplett, míg az  $Ac_1$  és  $Ec_1$  konformereknél 1:1:1:1 intenzitású kvartett.



A  $^{13}\text{C}$  NMR-spektroszkópiát az utóbbi időben ugyancsak eredményesen alkalmazzák az alkaloidkémiai szerkezetkutatásban<sup>62,63</sup>.

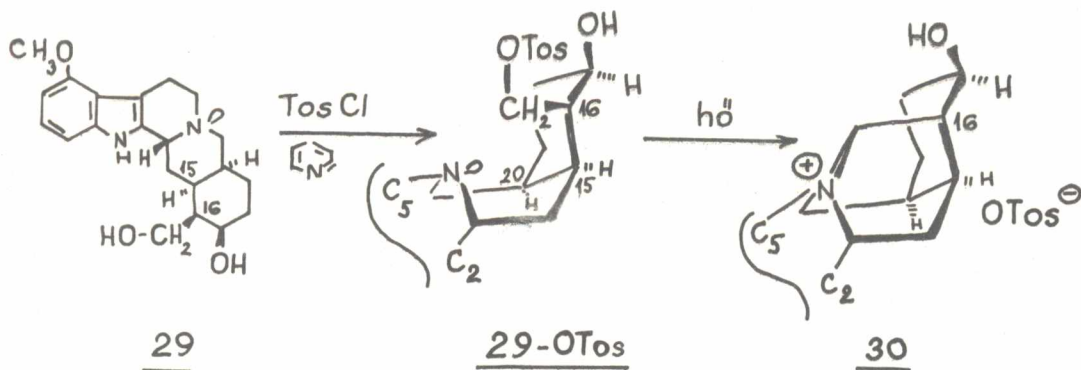
A  $\text{C}_3$ -absz. konfigurációra vonatkozó legfontosabb információt - optikailag aktív anyagoknál - az ORD-görbék analizéséből nyerhetjük<sup>10j,10k,11,17,58b,72</sup>.

A kémiai módszerek közül a higany(II)acetátos oxidációt említjük meg<sup>11,17,24a</sup>, s bár ez az epiallovázás - és az E-gyűrűn többszörösen szubsztituált - modelleken néha ellentmondásos eredményeket ad, mint kiegészítő módszer hasznos segítséget nyújt. Ugyancsak értékes megfigyeléseket vonhatunk le a kvaterner jódmetilátok képződési sebességének<sup>70,99</sup>, illetve a sztereoizomer alkaloidok hidrolízis-sebességének összevetéséből<sup>71</sup> is.

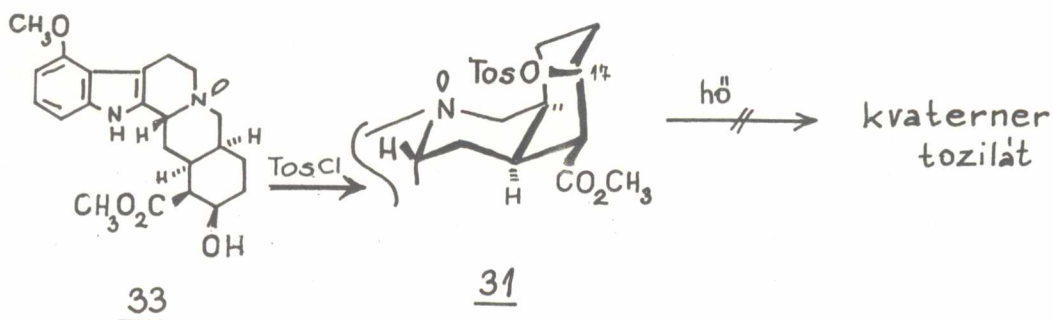
A  $\text{C}_{16}$ -os és  $\text{C}_{17}$ -es helyettesítők térállásának meghatározására ismert és használt módszerek közül az u.n. ciklikus kvaternerezési reakciót emeljük ki<sup>11,17</sup>. Lényege az, hogy amennyiben egy - nem tulságosan nagy energiátartalmu - konformerben az intramolekuláris  $\text{S}_{\text{Ni}}$ -reakció sztereoelektronikus feltételei adottak, úgy a bázikus nitrogén és az E-gyűrű szubsztitúcióra alkalmas aktív centruma között kovalens kapcsolat jöhet létre. A reakció eredményességétől függően az aktív centrum térbeli elhelyezkedésére - és egyúttal a D/E-váztipusra is értékes információt nyerhetünk<sup>42</sup>.

Igy pl. ha a venantinolt(29) tozilkloriddal reagáltatják, a 30 kvaterner só keletkezik. Ez csak akkor képződhet, ha a  $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{20}$  és  $\text{C}_{16}$ -hidrogének cisz állásuak, ami

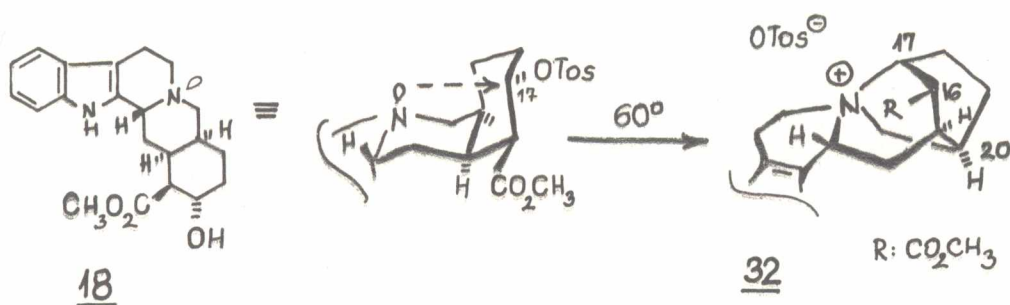
a C<sub>16</sub>-os aktiv centrum  $\beta$ -orientációját - és egyben a gyűrűrendszer D/E-cisz anellációját - jelenti <sup>73ab</sup>.



Ugyanakkor a venantin(33) 17-toziloxi-származéka(31) esetében a kvaternerezési reakció elmaradásából a C<sub>17</sub>-es szubsztituens  $\beta$ -térállására lehet következtetni <sup>73ab</sup>.

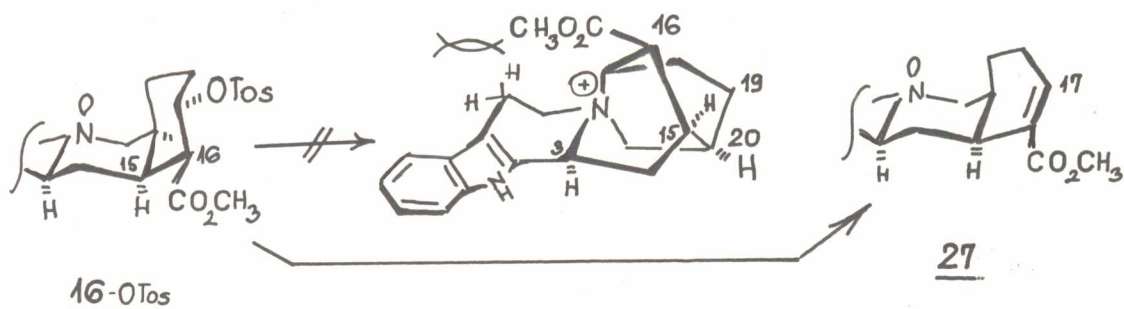


A fentiekkel ellentétben a 3-epi- $\alpha$ -johimbin(18) O-tozil származékából már könnyen képződik kvaterner tozilát(32), a 17-es hidroxilcsoport  $\alpha$ -térállását bizonyítva <sup>42,45</sup>:



Végül megemlítem, hogy a 16-os és 17-es szubsztituensek konformációjára (merevitett vázagnál konfigurációjára) az alkaloidok és O-acil származékaik NMR-színképe alapján is következtethetünk<sup>64-69,93</sup>. (L. még a X. táblázatot, a függelékben.)

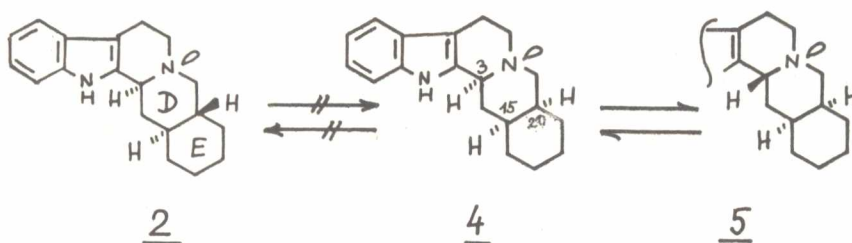
<sup>+</sup>Megjegyzem, hogy néhány esetben anomális tozilezési reakciót is tapasztaltak. Így pl. az  $\alpha$ -johimbin tozilátja (16-OTos) - az észtercsoport és az indolgyűrű közötti kedvezőtlen szterikus kölcsönhatás következtében - nem képez kvaterner só<sup>t</sup>, hanem eliminációs reakcióban apo- $\alpha$ -johimbint(27) ad<sup>42</sup>:





### 1.2.2. Az aszimmetriacentrumok inverziója

A johimbánváz 3 aszimmetriacentruma közül a 15-ös és 20-as szénatomok konfigurációja állandó, ami azt jelenti, hogy ugy az alapvázakban, mint azok szubsztituált származékaiban a D/E-transz  $\rightleftharpoons$  D/E-cisz átmenet nem valósítható meg.



Eltérően ettől, a C<sub>3</sub>-as aszimmetriacentrum konfiguráció-változtatása nem igényel erőteljes reakciókörülményeket, az már hig ásványi vagy szerves savval történő forralással is kiváltható. Az így előálló egyensúlyi helyzet az izomerpárok termodinamikai stabilitási viszonyait tükrözi, könnyen belátható, hogy a merevitett D/E-transz rendszereknél a normálváz tulsúlyban van (1. ábra, 7. old.). Az allo- és epiallovázak vegyületeknél azonban a konfigurációs egyensúly - a konformációs egyensúlyhoz hasonlóan - nagymértékben szubsztituensfüggő<sup>41c, 42, 51, 56b, 74</sup>. A stabilitási viszonyok mérlegelésénél a fentieken kívül azt is figyelembe kell vennünk, hogy pl. savas közegben a különböző mértékben szolvatált ionok közötti, pontosan meg nem határozható kölcsönhatásról van szó<sup>58c</sup>.

A 3-as szénatom konfigurációjának invertálására ismert és használt módszereket a II. táblázatban foglaltam össze. (A johimbinalkaloidok körében végzett C<sub>3</sub>-epimerizációkról részletesebben l. a 24a és 75. irod.)

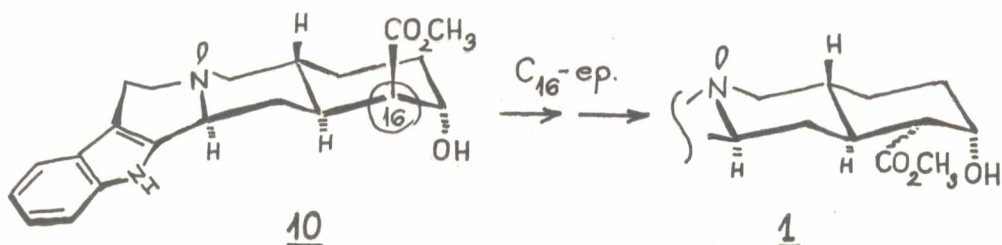
C<sub>3</sub>-epimerizációs módszerek

Módszer	A kiváltott epimerizáció				Irodalom
	N	P	A	E	
I. 48%-os HBr, hő....	++	+	++	+	41ab,42,51,56b
12%-os HCl, hő....	++	+	++	+	41c,
jégecet, hő .....			++	+	42,51,58bc,74,
ecetsavanhidrid hő	++	+	++	+	41b
II. glikol, KOH.....	++	+	5%-os ep.		41b,42,51
<sup>t</sup> BuOH- <sup>t</sup> BuOK.....			+	+	58c,
kollidin- CH <sub>3</sub> - $\langle \equiv \rangle$ -SO <sub>3</sub> H			bármelyik irányban		41bc,
III. Hg(II)-acetátos oxidáció, majd:					24a,56b,58c 77,80,81
NaBH <sub>4</sub> .....	+	-	+	-	56b,80,81
Zn/HCl.....	++	+	+	++	77,
Zn/AcOH.....	++	+	+	++	24a,56b,73ab,77
Zn/HClO <sub>4</sub> .....	+	+			57,101b,102,
H <sub>2</sub> /PtO <sub>2</sub> .....	+	-	+	-	56b,76a,80,81
H <sub>2</sub> /Pt-MeOH.....	+	-	+	-	56b,77
H <sub>2</sub> /Pt-MeOH/Et <sub>3</sub> N..			++	+	56b,76a,
IV. Pb(IV)-acetátos oxidáció, majd:					41ab,42
NaBH <sub>4</sub> .....	+	-	+	-	43ab,46d,
H <sub>2</sub> /Pt, pH 10.....	++	+			35b,
V. Pd-C/maleinsavas oxidáció, majd:					
NaBH <sub>4</sub> .....	+	-	+	-	56b,
H <sub>2</sub> /Pt, pH 10.....	+	-	+	-	51,56b
VI. Katalitikus epimerizáció.....					
Pt-C/EtOH.....			++	+	78b,
Pt,Pd,Rh/bázis.....			++	+	79
VII. terc-butyl-hipokloritos ox., majd red.					57,61,76a,
VIII. Pivalinsav-xilol, hő			++	+	110
IX. BrCN, majd jegecet,hő	++	+			83-85
X. szulfovanádiumsavas ox., majd red.....					82.

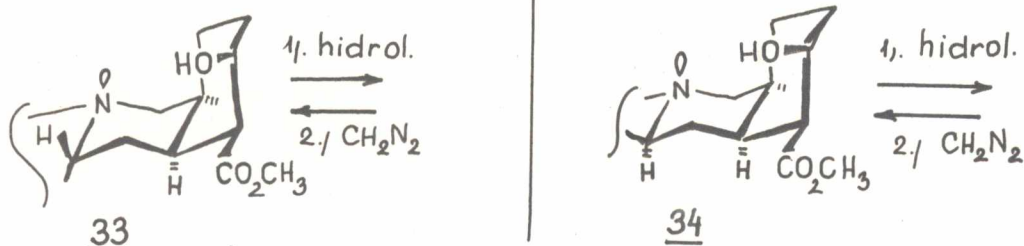
N: normal\*    A: allo  
P: pseudo    E: 3-epiallo

II. táblázat

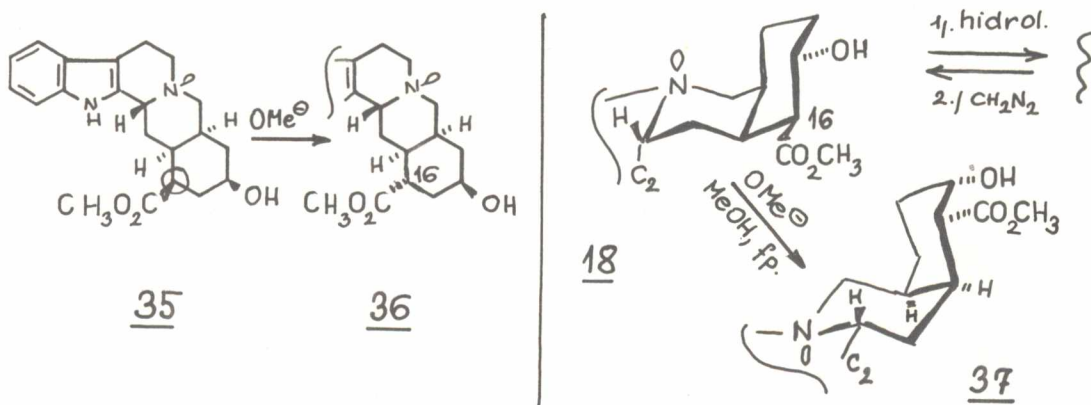
A 16-os és 17-es aszimmetriacentrumok epimerizálhatóságára már jóval kevesebb irodalmi adatot ismerünk, ezek közül néhányat megemlítek. Így pl. ismert, hogy a korinantin(10) lúgos hidrolizissel johimbinné alakítható<sup>24a</sup>:



Ugyanakkor a venantin(33) és az izovenantin(34) - hasonló reakció során - változatlan marad, jelezvén, hogy észtercsoportjuk a stabilabb, ekvatoriális térhelyzetet foglalja el<sup>73ab</sup>:



A 17-dezmetoxi-dezerpidin(35) szintézise során Weisenborn megfigyelte, hogy alkoxid-bázis hatására  $C_{16}$ -epimerizáció játszódik le (35  $\rightarrow$  36)<sup>78b</sup>:

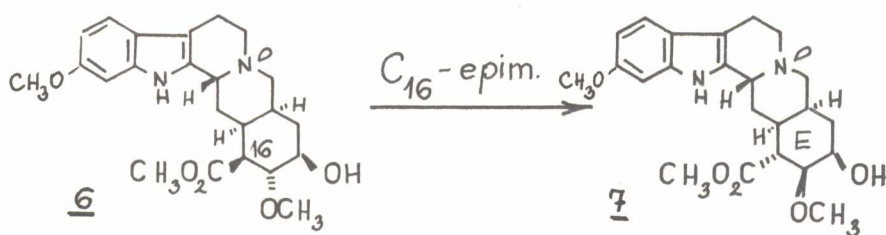




Analóg körülmények között a 3-epi- $\alpha$ -johimbin(18) is epimerizálható (18  $\rightarrow$  37)<sup>78b</sup>, de pl. lugos hidrolízis, majd észterezés után változatlanul visszanyerhető<sup>43b,46b</sup>.

Weisenborn utal arra, hogy a tapasztalt C<sub>16</sub>-epimerizáció egyáltalán nem általánosítható, ezt a fenti esetben a C<sub>2</sub>-indol helyettesítő axiális  $\rightarrow$  ekvatoriális átfordulásával járó energianyereség teszi kedvezményezetté<sup>78b</sup>.

Ugyancsak C<sub>16</sub>-epimerizációt tapasztalt Mitscher is, metil-rezerpátot(6) alkoxid-bázissal melegítve (6  $\rightarrow$  7)<sup>86</sup>; az E-gyűrűn sztereoizomer metil-rezerpátok C<sub>16</sub>- (és C<sub>18</sub>-) epimerizációs kísérleteinek kritikai értékelését Rosen végezte el<sup>26c</sup>.



A 17-es aszimmetriacentrum epimerizálhatóságára vonatkozó vizsgálatok Warnhoff<sup>48</sup> ill. Janot és munkatársai<sup>24a</sup> nevéhez fűződnek, akik úgy találták, hogy az általuk alkalmazott kísérleti körülmények között (<sup>t</sup>BuOK/absz. benzol, fp.) - merev és flexibilis vázagnál egyaránt - a 17-es szénatomon konfigurációváltozás váltható ki. Tapasztalataikat néhány ismert térszerkezetű alkaloid átalakításával támasztották alá, így pl.

johimbinből(1)  $\rightarrow$   $\beta$ -johimbint(11),

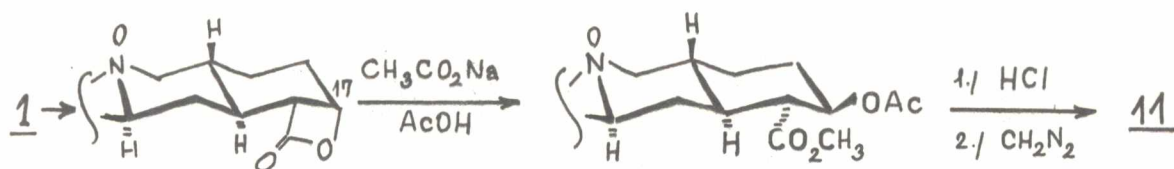
korinantinból(10)  $\rightarrow$   $\beta$ -johimbint(11),

allojohimbinből(15)  $\rightarrow$   $\alpha$ -johimbint(16)

állítottak elő<sup>24a,48,49</sup>. Az elv általánosításával azonban

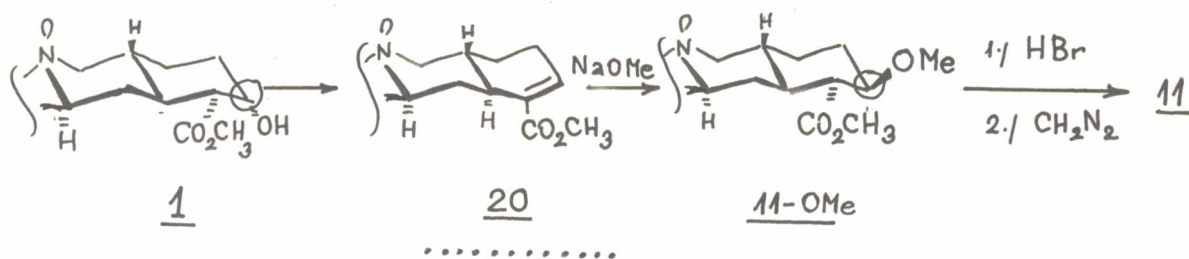
a térszerkezeti kérdések megítélésénél hibát követtek el (1. 88. old.).

Kevésbé gyakran és csak megfelelő modell esetén alkalmazható az a módszer, melyben a laktongyűrű felnyitásával egyidőben a 17-es aszimmetriacentrumon konfigurációváltozás is bekövetkezik<sup>87</sup>:



Különböző "kerülő eljárások" is ismertek, melyekben a szekunder alkoholokat ketonná oxidálják, és a keletkező  $\beta$ -ketoészterek oxocsoportját ismét redukálják. A redukcióban keletkező alkohol-epimerek részarányát az eljárás típusa és a modell térszerkezete határozza meg<sup>+</sup> (a kérdés tárgyalására a 101. oldalon még visszatérünk).

Végül megemlítem, hogy ugyancsak a C<sub>17</sub> aszimmetriacentrum inverziója érhető el eliminációs reakcióban kialakított apo-származék (pl. 20) metanol addíciójában is<sup>76b</sup>:



<sup>+</sup> Oxidálás:

Redukálás:

módszer	irodalom	módszer	irodalom
<sup>t</sup> BuOK + fluorenon...	24a, 36	NaBH <sub>4</sub> .....	24a
DMSO - DCC .....	88a	Na/EtOH.....	36
DMSO - Ac <sub>2</sub> O .....	88b	H <sub>2</sub> /Pt-C.....	89
johimbinon és allo-johimbinon előállítására		johimbinonra	

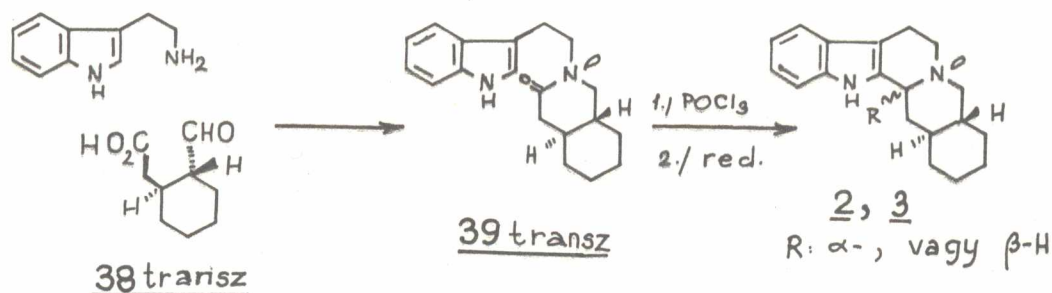
### 1.3. Johimbánvázask vegyületek szintézise

#### 1.3.1. Néhány szintézis-lehetőség

A johimbinalkaloidok szerkezetfelderítésére irányuló vizsgálatokkal egyidőben a totálszintézisüket célzó kutatómunka is megindult, és ez -különösen a Woodward-féle rezerpinszintézis megjelenése (1959) után- hatalmas lendülettel fejlődött. Várható volt, hogy a rezerpin szintézisét<sup>100</sup> újabb és újabb szerkezetbizonyító totálszintézisek követik. A johimbinalkaloidok témakörében azonban nem ez történt. A szerkezetfelderítés lezárását követően, az 1950-es évek közepétől megjelenő közlemények tulnyomó többsége csupán a johimbán-alapváz, vagy valamelyik intermedier előállításáról számol be, s az "alkaloidszintézisek" csak a próbálkozás szintjéig jutottak el. Mivel ezek többségükben a Woodward-féle szintézistől eltérő utat követtek, néhány alapvető -saját munkánk szempontjából említést érdemlő- vázfelépítési elvet példákon ismertettek.

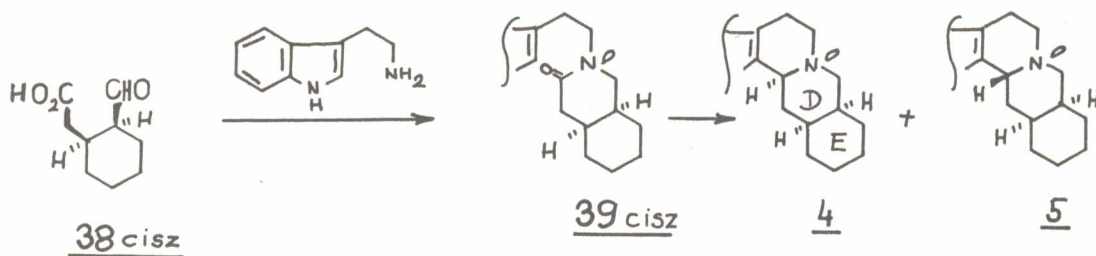
A Morrison nevéhez fűződő johimbán-szintézisben<sup>101a</sup> az 1,2-transz ciklohexán származékot (38-tr) triptaminnal kondenzáltatják, majd a 39 laktám gyűrűzárásával nyert immóniumsót redukálják. A C<sub>3</sub>-as aszimmetriacentrum konfigurációja a redukció körülményeitől függően alakítható<sup>11,109a</sup>.



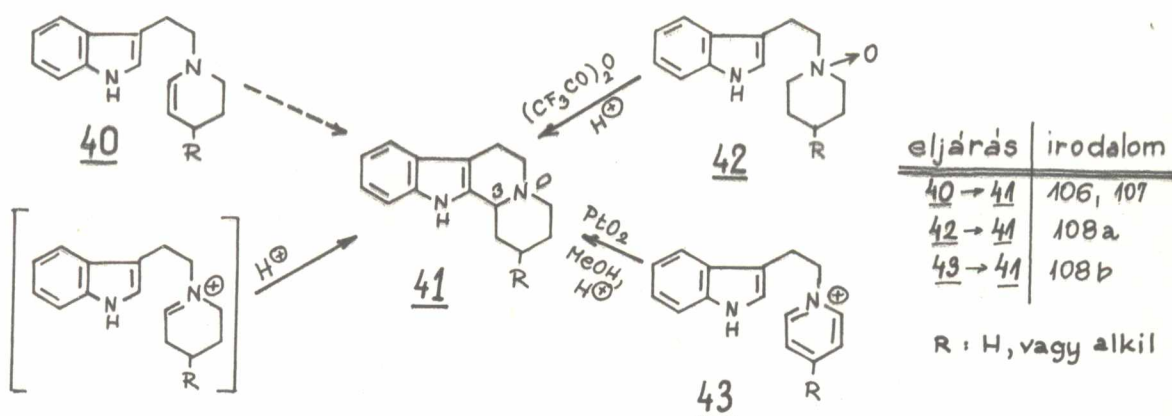


Hasonló felépítési elven alapul van Tamelen és munkatársai<sup>32</sup>, valamint Corsano normál-johimbán szintézise<sup>103</sup> is.

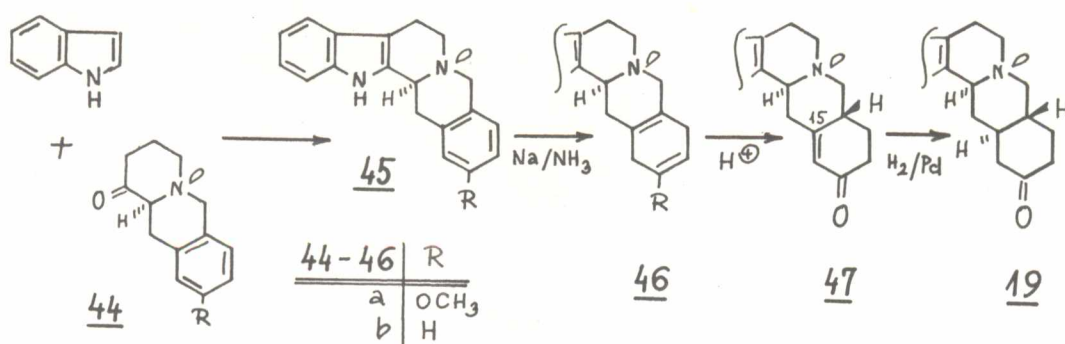
A D/E-cisz anelláció kialakításához azonban magát az alapanyagot kellett módosítani; a 38 cisz-származékból kiinduló gyűrűzárás allo(4)-, és epiallo-johimbánt (5) eredményezett<sup>104</sup>:



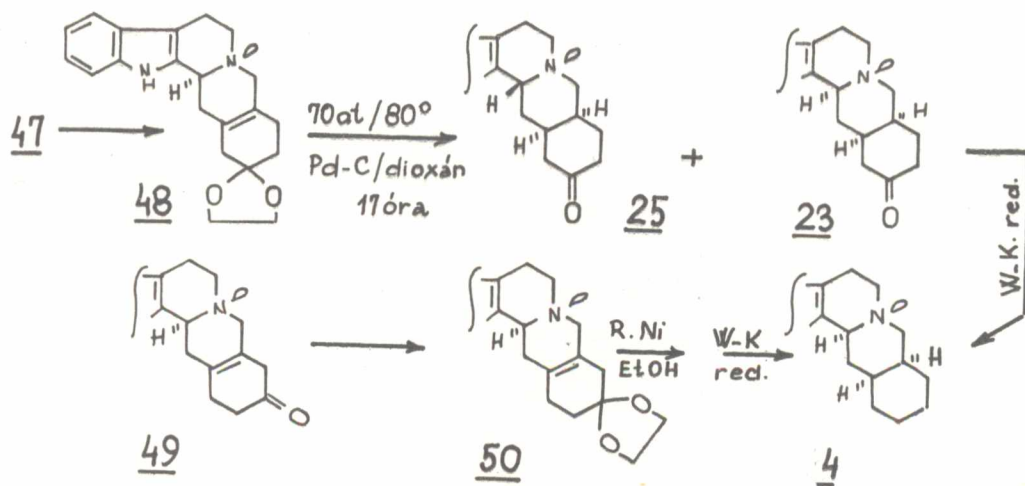
A johimbánváz C-gyűrűje (és közvetve a C<sub>3</sub>-as aszimmetriacentrum konfigurációja) szubsztituált piridinek (43), piperidinek (42) és 2-piperidinek (40) ciklizációjával is kialakítható. Utóbbit Wenkert és munkatársai széleskörűen tanulmányozták<sup>106</sup>, majd különböző tetra- és pentaciklusok előállítására többen alkalmazták<sup>95ab, 107-109b</sup>.



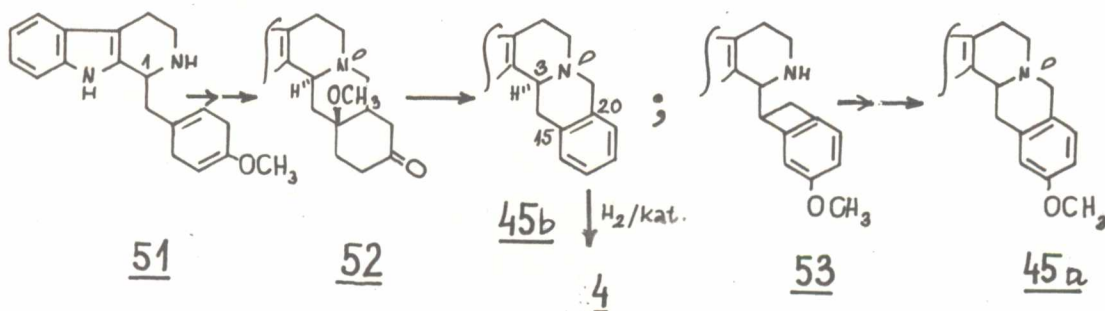
A pentaciklus felépítésére alkalmazott másik eljárásnál a 3-as szénatom konfigurációja már adott, és a D/E-gyűrűanelláció a szintézis folyamán alakul ki. Ezt az elvet Swan racém johimbon(19)-szintézise (44a → 46a → → 47 → 19)<sup>31</sup> szemlélteti:



A 15,16-dehidro-johimbon (47) acetálozás során dtercier helyzetbe kerülő kettőskötése cisz-D/E-gyűrűrendszer kialakulása közben telithető (48 → 23 + 25); ezen alapul Philpott és Parsons allo(23)- és epiallojohimbon(25), valamint Naito és Nagase allojohimbán(4) szintézise<sup>110,111</sup>:

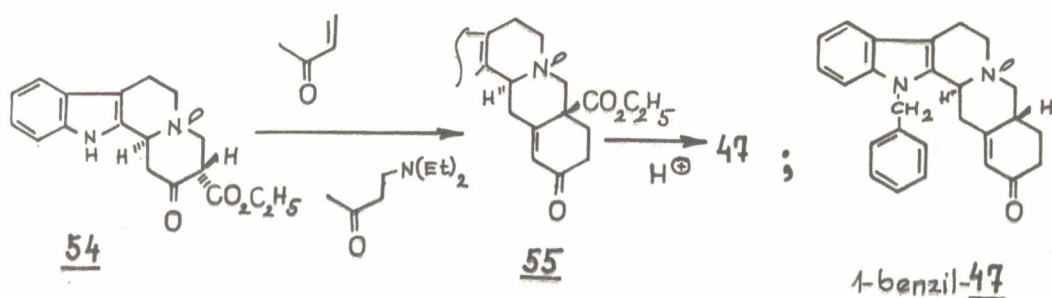


Winterfeldt és Kametani a johimbánváz D-gyűrűjét - és a C<sub>3</sub>, C<sub>15</sub> és C<sub>20</sub>-aszimetriacentrumokat - 1-benzil-β-karbolin származékokból (51, 53) kiindulva alakítják ki<sup>112,113,114</sup>.

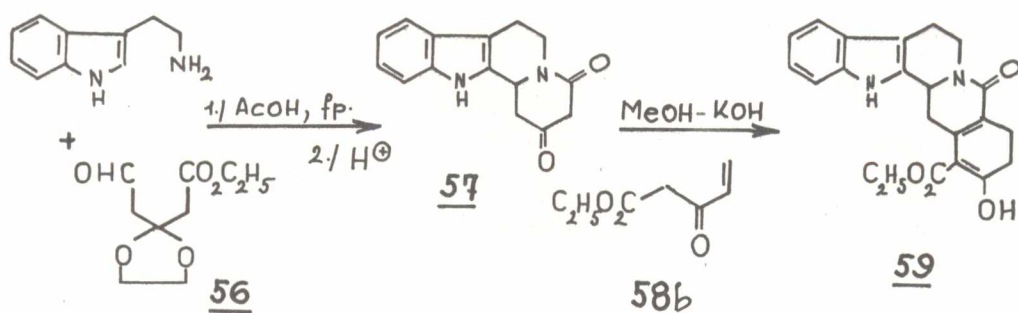


Végül ismertek olyan eljárások is, melyekben a johimbánváz (vagy prekursora) szintézisére a Robinson-anellációs reakció valamelyik változatát alkalmazzák<sup>115,116</sup>. Ezt az elvet követte Kline és Winterfeldt a 15,16-dehidrojohimbon(47) szintézisében (54  $\rightarrow$  47)<sup>116,67</sup>, valamint japán szerzők az 1-benzil-15,16-dehidrojohimbon előállításában<sup>115</sup>:

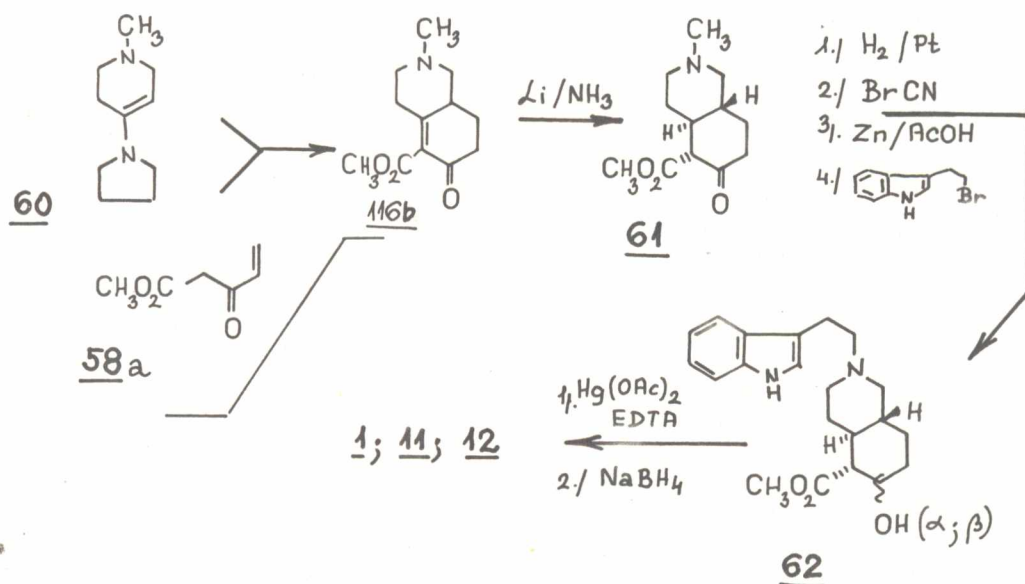




Hasonló gondolatmeneten alapul Brutcher szintézis-sorozata is, melyben az 57 diketont az u.n. Nazarov reagenssel (58) reagáltatják<sup>117</sup>:



Ugyancsak a fenti reagenssel alakítja ki a penta-ciklus E-gyűrűjét Stork és Guthikonda a közelmúltban ismer-tetett racém johimbin(1) szintézisükben<sup>97</sup>:

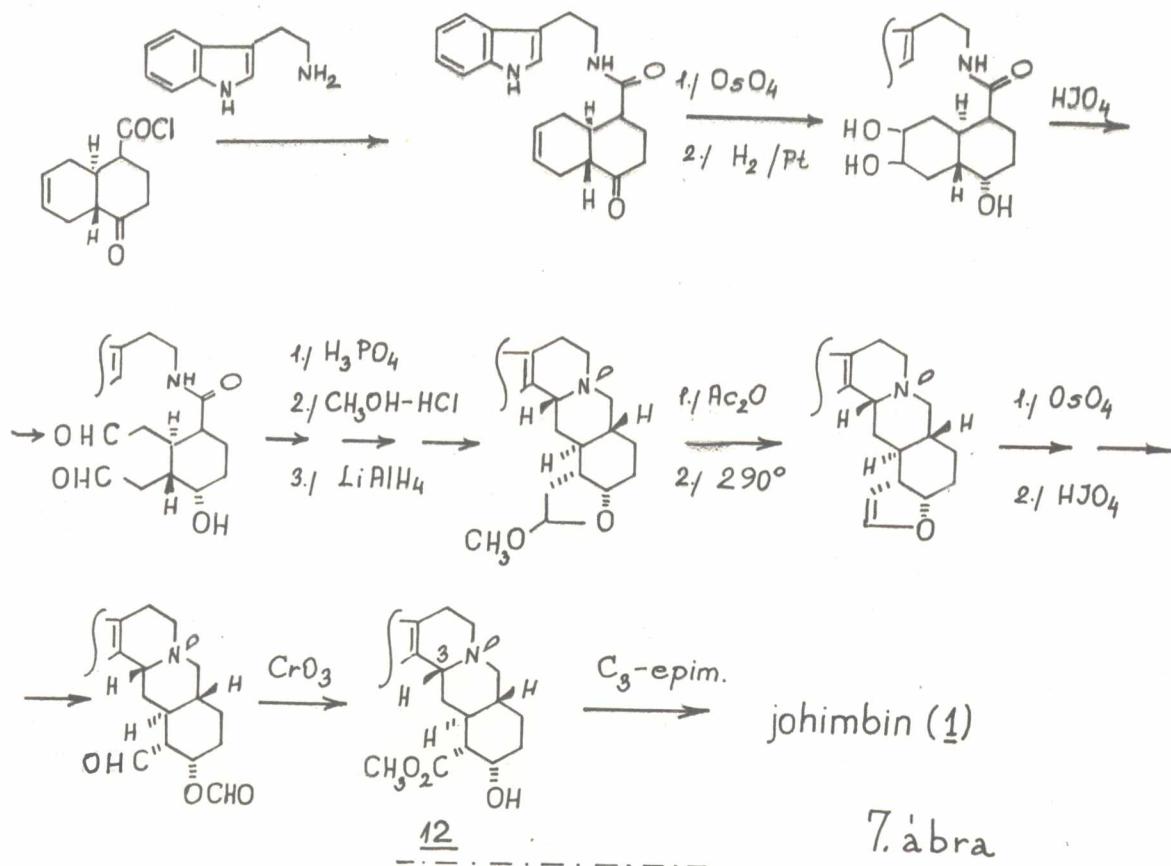


A johimbán-gyűrűrendszer felépítésére az elmondottakon kívül számtalan egyéb lehetőség is kínálkozik<sup>3e,118,119</sup>, az összeállításban ennek csupán néhány, tipikus példáját emeltem ki. Ezen módszerek valamelyikével az összes alapvázat és a sztereoizomer johimbont már korábban szintetizálták<sup>+</sup>.

A néhány kiragadott példa is szemlélteti, hogy milyen intenzív kutatás folyt a johimbán-alapváz és szubsztituált származékainak előállítására. Ugyanakkor csupán egyetlen olyan szintézis volt ismert, amely valóban alkaloidhoz vezetett, Van Tamelen pszeudojohimbin-szintézise. Az 1958-ban megjelent előzetes közleményéből<sup>47a</sup> tájékozódhattunk arról a nagyszabású szintetikus munkáról, melyet teljes részletességében csak az 1969-ben megjelent főközlemény<sup>47b</sup> ismertetett. A szintézis főbb lépéseit a 7. ábra szemlélteti, bemutatva egyben a hatalmas szintetikus vállalkozás - sokszor nem sok sikerrel kecsegtető - de következetesen véghezvitt lépéseit. A szintézis azonban, éppen jellegéből adódóan, csupán a normálvázu johimbin-alkaloidok előállítására alkalmas, de a cisz-anellált sztereoizomerek szintézisét már nem teszi lehetővé.

<sup>+</sup>	név	irod.
	johimbán.....	32, 58c, 80, 101a, 103
	allojohimbán.....	39, 50, 51, 58c, 80, 94, 104, 111,
	epiallojohimbán.....	42, 50, 51, 58c, 104,
	pszeudojohimbán.....	56a, 58c, 101b,
	johimbon.....	31, 58c, 110, 114, 115,
	allojohimbon.....	39, 41c, 58c, 110, 114,
	epiallojohimbon.....	41c, 58c, 105, 110,
	pszeudojohimbon.....	35b, 38, 58c.

Van Tamelen-féle johimbinszintézis:



7. ábra

### 1.3.2. Hazai munkák

#### 1.3.2.1. Normálvázás alkaloidok szintézise.

Ebbe a világszerte intenzív kutatási tevékenységbe az 1960-as évek közepén az MTA Alkaloidkémiai Tanszéki Kutatócsoport is bekapcsolódott. Az allo-, és epiallo-vázás johimbinalkaloidok szintézise ekkor teljesen nyitott kérdés volt (1. I. táblázat, 10. old.).

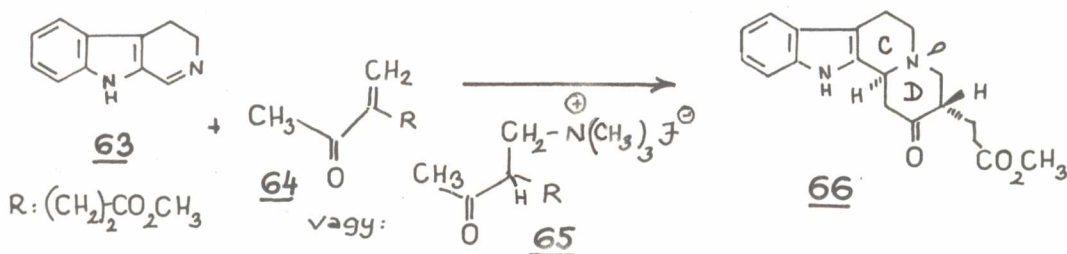
A Kutatócsoportnak a johimbánvázás alkaloidok felépítésére irányuló szintetikus programja szervesen kapcsó-



lódott korábbi kutatási tevékenységéhez, az emetin-szintézissel<sup>122</sup> kapcsolatban kialakított gyűrűzárási reakciótípus<sup>118a,120</sup> indolo[2,3-a]kinolizinvázis vegyületekre történő kiterjesztése<sup>123</sup> a johimbánvázis alkaloidok új, egyszerű és általános jellegű előállításának a lehetőségét is felvetette. A közel egy évtizede folyó kutatási munka jelentősebb eredményei időközben egy-egy önálló munka részét képezték<sup>121,126,133</sup>, így azok ismertetése már az irodalmi részbe kívánkozik.

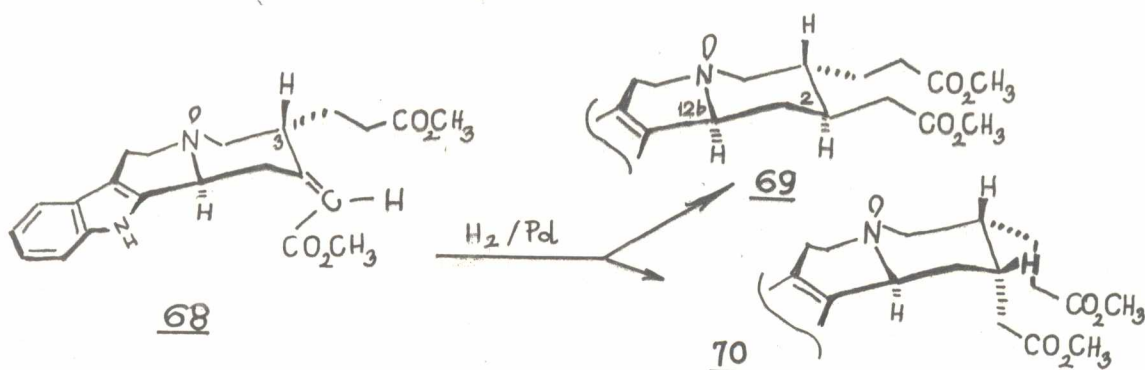
Az összefüggések jobb áttekinthetősége céljából a már lezárt, s a továbbiakban hivatkozásul felhasznált szintéziseket a 8. ábrán foglaltam össze (37. old.).

A lineáris felépítésű szintetikus program alapvető elve olyan univerzális tetraciklusos prekursor szintézise, melynek szisztematikus továbbépítése a gyűrűrendszer összes variánsának felépítését lehetővé teszi. Alapvegyületüket (66) 3,4-dihidro- $\beta$ -karbolin(63) és  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok cikloaddíciójában nyerték<sup>123</sup>:



A 66 ketoészter a szintetizálni kívánt johimbánváz A-B-C-D gyűrűit már tartalmazza, s egyben potenciális lehetőséget jelent az E-gyűrű kialakítására is. Reakciója foszfonsavészterekkel (67) a C<sub>3</sub>-as szénatom konfigurációváltozása

nélkül- a 68 telítetlen diészterhez vezetett, e módszert a Kutatócsoport korábban már sikerrel alkalmazta az emetin és protoemetin szintézisében<sup>122</sup>. A C<sub>2</sub>-aszimmetriacentrum kialakítása a 68 telítetlen észter hidrogénezésével történt, melyben főtermékként a 69 transz diésztert izolálták.



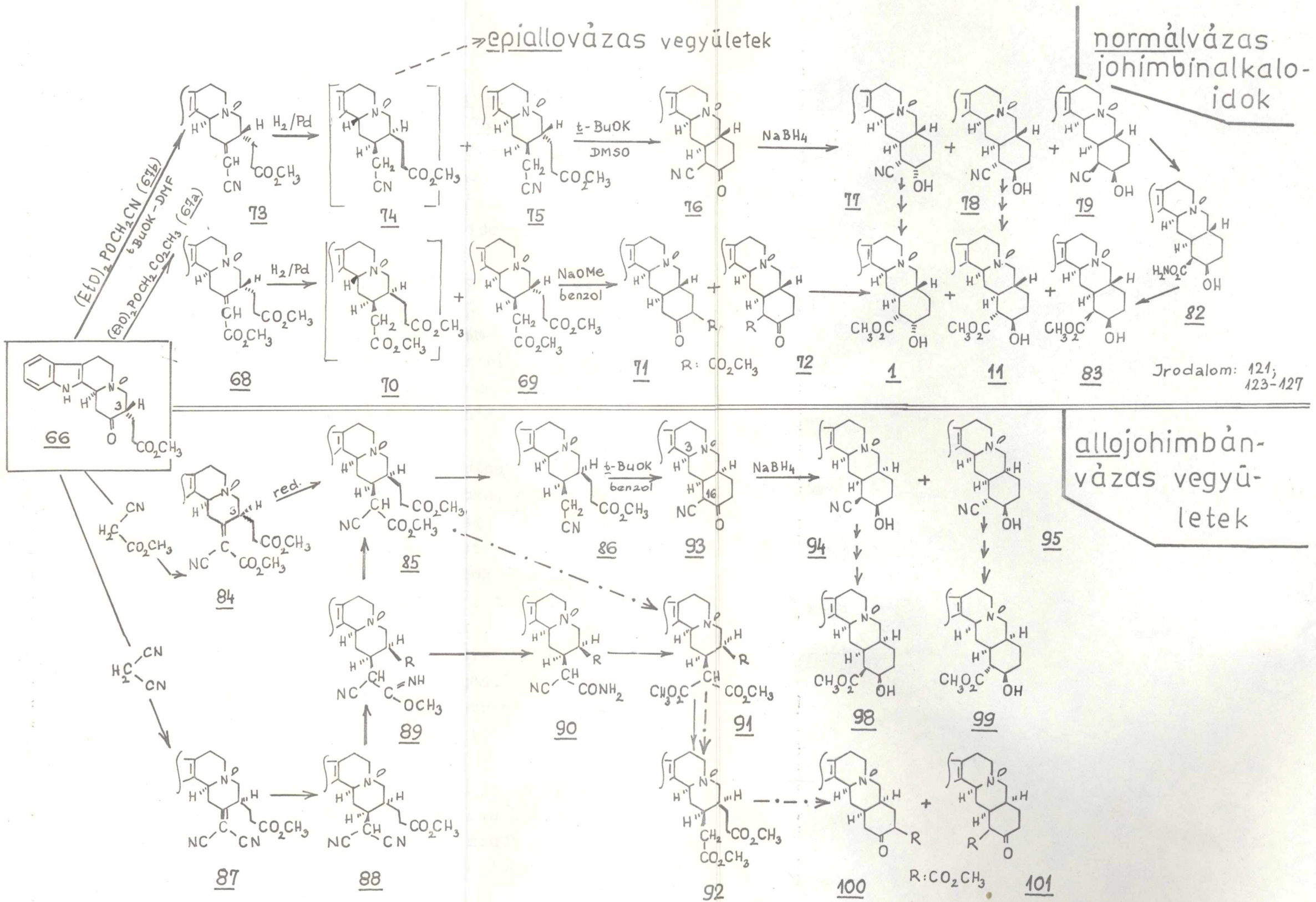
A szintézissorozat befejező szakaszában a 69 diészter Dieckmann-kondenzációjában, az alkaloidszintézis szempontjából lényeges  $\beta$ -ketoészter, a johimbinon(72) optimális körülmények között is csak mintegy 30 %-ban keletkezett<sup>126</sup>. Főtermékként minden esetben a termodinamikailag stabilabb - de alkaloidszintézis céljaira használhatatlan - 71 ketoésztert kapták.

A racém johimbinon(72) redukciója (NaBH<sub>4</sub>), az alkaloidok izolálása és rezolválása végül a két normálvasz főalkaloidhoz, a johimbinhez(1) és  $\beta$ -johimbinhez(11) vezetett<sup>121,124-126</sup>.

Az első szintézis fent említett "gyenge pontja" azaz a johimbinon(72) alárendelt mennyisége - a szintézis-ut módosítására készített: az ugyancsak a 66 ketoészter-



## Johimbánvázas vegyületek szintézise



Jrodalom: 127, 133, 134, 136



ból nyert 75 nitrilészter Dieckmann-kondenzációjában - a várákozásnak megfelelően - a 76 johimbinon-nitrilt nyerték. Az utóbbi redukciójában kapott sztereoizomer nitrilalkoholok (77-79) keverékének két komponense (77,78) - a 8. ábrán jelzett uton - a korábban<sup>124</sup> már szintetizált normálvázis főalkaloidokhoz vezetett<sup>125</sup>.

A módosított szintézis "hátránya" - de más vonatkozásban előnye is - az, hogy a 73 nitrilészter kettős-kötésének telítése során olyan számottevő mennyiségben (20%) képződik a 74 cisz-nitrilészter, hogy azt a későbbiekben (1. 2.5. fej., 91. old.) eredményesen használhattuk fel az epiallojohimbánvázis alkaloidszintézisünkben.

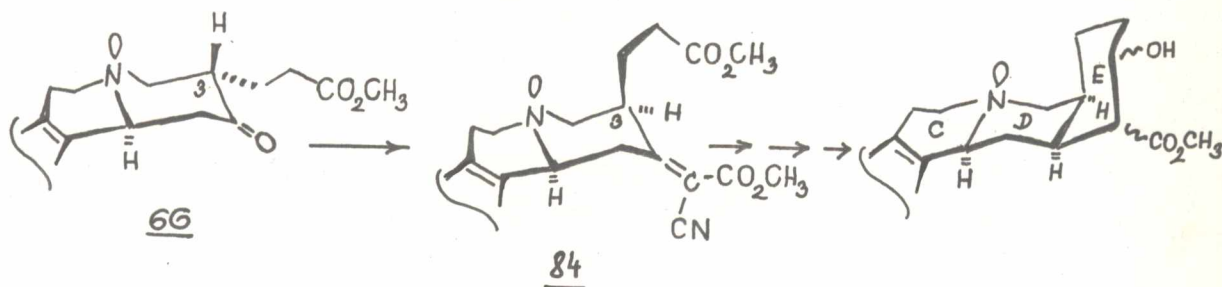
Ugyancsak itt vált megfigyelhetővé, hogy a 76 ketonitril fémhidrides redukciójában, a várt két  $C_{17}$ -sztereoizomer mellett, (77,78), egy további,  $C_{16}$ -epimer (79) is keletkezett<sup>125</sup>, s a redukcióban kialakult elsődleges epimerarányt a nitrilalkoholok másodlagos epimerizációja jelentősen módosíthatja<sup>126</sup>. A normálvázis alkaloidokkal kapcsolatban kidolgozták a nitril  $\rightarrow$  észter átalakítás (pl. 77  $\rightarrow$  1) azon feltételeit, amely a molekulában jelenlévő bázisos nitrogén, és az epimerizáció-érzékeny  $C_{16}$ -os és  $C_{17}$ -es aszimmetriacentrumok ellenére is használható eljárásnak bizonyult<sup>125,126</sup>.

Összefoglalva az elmondottakat: a Kutatócsoport két eljárást dolgozott ki normálvázis johimbin-alkaloidok előállítására és módosított szintézisük egy új, a természetben elő nem forduló normálvázis johimbinizomert(83) is hozzáférhetővé tett<sup>125</sup>.

A fenti kísérletsorozatot - a tapasztalt jelenségek mélyebb tanulmányozása és általánosítása céljából - benzo(a)kinolizin-vázis modellvegyületeken is elvégezték, s így a johimbin(1) és  $\beta$ -johimbin(11) benzo(a)kinolizin-vázis analogonjait is előállították<sup>128-130</sup>.

#### 1.3.2.2. Allojohimbánvázis vegyületek szintézise.

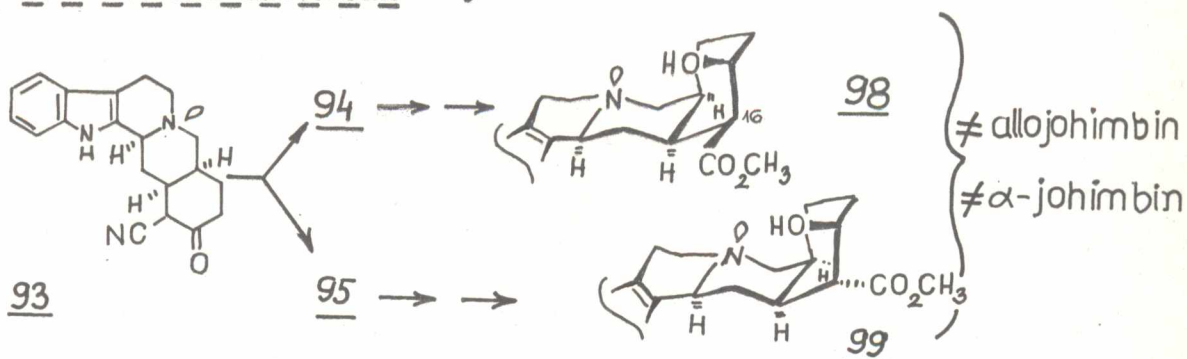
A normálvázis vegyületeknél szerzett kísérleti tapasztalatok birtokában a Kutatócsoport az 1970-es években kezdte meg az allojohimbánvázis vegyületek szintézisére irányuló kutatásait<sup>133</sup>. Az új típusú szintézis ugyan csak a 66 ketoészterből indult ki, de a későbbi D/E-cisz anellációt már az alapvegyületben ki kellett alakítaniuk. Minthogy 66 Knoevenagel-kondenzációját - ismert módon<sup>131,132</sup> -  $C_3$ -konfigurációváltozás kíséri, a 84 ciánészter redukciója, majd az azt követő Dieckmann-kondenzáció allo-típusú C-D-E gyűrűrendszer eredményezett:



A Kutatócsoport allojohimbánvázis vegyületek felépítésére kidolgozott többirányú, de lényegét tekintve azonos célú munkáját a 8. ábrán ismertetem. Láthatjuk, hogy a 92 diészter gyűrűzárása - a normál-sorban tapasztaltakkal megegyezően - itt is főtermékként az alkaloidszintézisre



alkalmatlan 100  $\beta$ -ketoésztert eredményezte, de a 86 nitrilészter kondenzációja már a kívánt irányban (86  $\rightarrow$  93) játszódott le. A 93 ketonitril fémhidrides ( $\text{NaBH}_4$ ) redukciójában - közel azonos mennyiségben -  $\text{C}_{16}$ -epimer alkoholok keverékét nyerték (94,95), de a belőlük előállított hidroxil-észterek (98,99) az ismert természetes allovázis alkaloidok (allojohimbin(15),  $\alpha$ -johimbin(16)) egyikével sem voltak azonosak<sup>133</sup>.



Mivel a 92 diészter gyűrűzárásában a kívánt allojohimbinon (101) ismét csupán kis mennyiségben keletkezett, és 100 izomerjétől való elválasztása komoly nehézséget jelentett, a fenti kérdés mélyreható és alapos tanulmányozásához nyersanyagbázist kellett teremteni.

A Kutatócsoport korábbi szintéziseinek összefogása céljából felmerült egy olyan eljárás kidolgozásának a lehetősége, melyben a normál és flexibilis gyűrűrendszereket nem külön-külön, egyedi alapanyagokból, hanem egyetlen közös intermedierből kiindulva állítanánk elő. Ez korábbi szintéziseink lényeges egyszerűsítését jelentené, és ezen az uton a rezerpinszintézisre alkalmas, flexibilis johimbánvázak is elérhető közelségbe kerülnének.

Kitűzött céljaink megvalósításáról disszertációm 2. fejezete számol be, ahol bemutatom a johimbinalkaloidok



regioszelektív előállítására kidolgozott új módszerünket, valamint a 15,16-dehidro-johimbánváz nyújtotta egyéb, tág szintetikus lehetőségeket. Ismertetem az allo- és epiallo-johimbinalkaloidok első szintézisével kapcsolatos kutatási tevékenységünket, és az allojohimbin térszerkezeti módosítását eredményező vizsgálatainkat.

Az elmondottak alapján a témát az alábbi csoportosításban kívánom összefoglalni:

## 2. fejezet

### 2.1. Telitetlen-telített vegyes észterek Dieckmann-kondenzációja

A 15,16-dehidro-johimbánváz kialakítása és szintetikus alkalmazása.

### 2.2. A D/E-gyűrűanelláció irányítása.

#### 2.2.1. Normál- és epiallovázis johimbinon-izomerek szintézise.

A rövidített johimbinszintézis.

#### 2.2.2. Allo- és epiallovázis johimbinon-izomerek szintézise.

A 17-epikorinantin előállítása.

### 2.3. Gyűrűzárás $\alpha$ , $\beta$ -telitetlen nitrilekkel.

### 2.4. Az allojohimbin térszerkezeti képletének módosítása.

### 2.5. Epiallovázis johimbin-izomerek független szintézise.

### 2.6. Sztereoizomer johimbinonok redukciója. Áttekintés.

### 3. fejezet

A kísérleti munka leírása

Összefoglalás

Irodalom

Dokumentáció

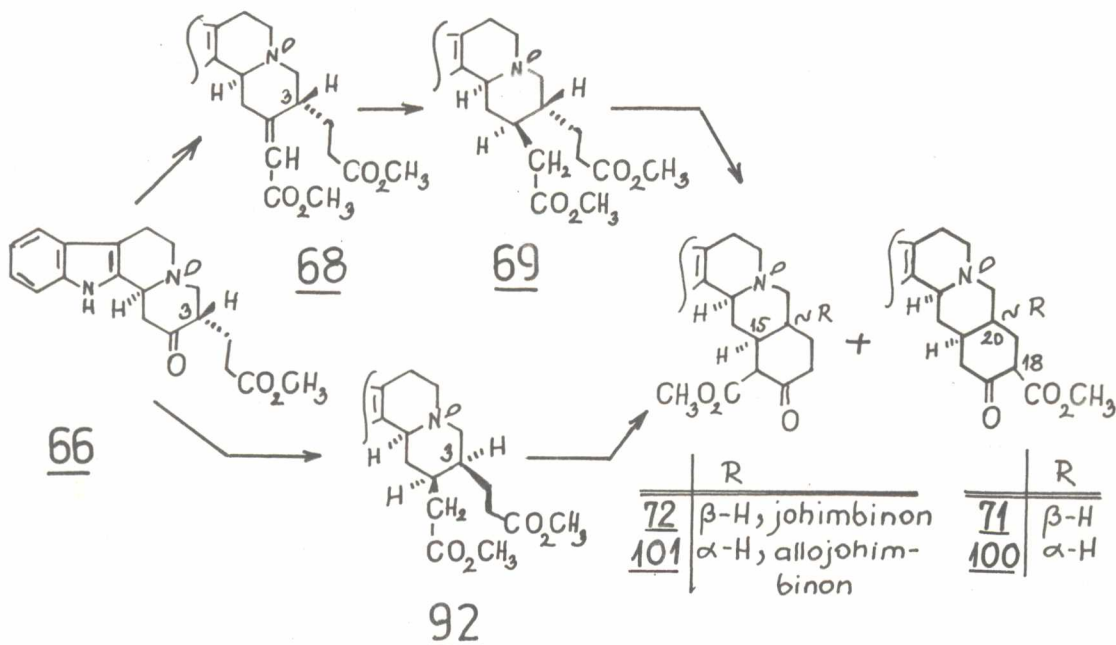
## 2. fejezet

### A munka elvi részének ismertetése

#### 2.1. Telítetlen-telített vegyes észterek Dieckmann-kondenzációja.

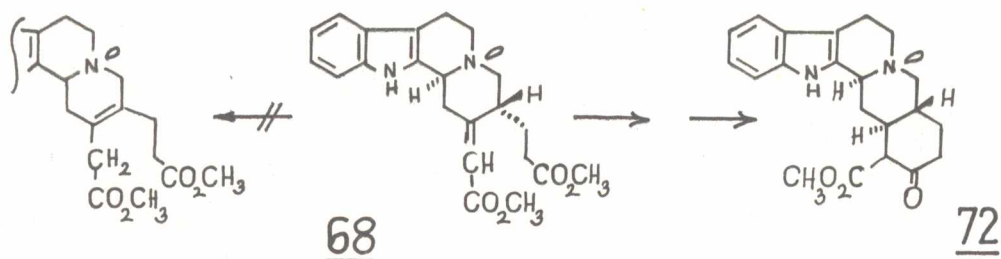
A  $\Delta^{15(16)}$ -johimbánváz kialakítása és szintetikus alkalmazása.

A johimbánvázak vegyületek szintézisére korábban kidolgozott módszereink ismertetésénél láttuk, hogy a 68 telítetlen észter redukciójával nyert 69 diészter gyűrűzárásában a kívánt regioszelektivitás nem érhető el. Hasonló eredményt adott a 92 cisz-diészter Dieckmann-kondenzációja is. Az esetek többségében strukturizomer  $\beta$ -keto-észterek olyan keveréke keletkezett, melyben az alkaloid-szintézis céljaira alkalmatlan,  $C_{18}$ -on szubsztituált izomer (71, 100) dominál:

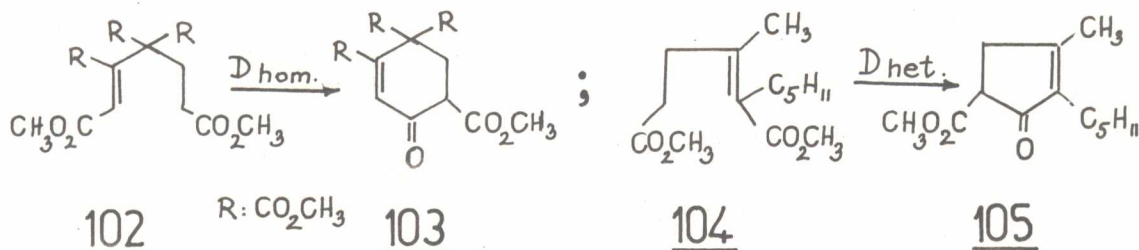




A kettőskötés jelenléte azonban sajátos alkalmat kínál a 68 két észtercsoportja közötti differenciálásra. Feltételeztük, hogy amennyiben sikerül az  $sp^2$ -szénatomhoz fűződő hidrogén nagyobb aciditását kihasználni - vagyis a kinetikus kontrollt érvényesíteni - továbbá a kettőskötés bázis jelenlétében történő izomerizációját háttérbe szorítani, úgy regioszelektív reakcióban 68-ból közvetlenül a 72 ketoészterhez juthatunk.

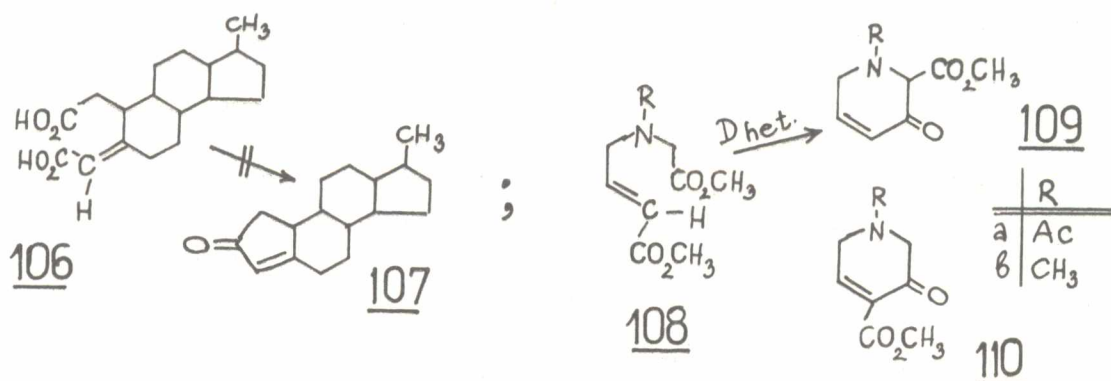


Az  $\alpha, \beta$ -telítetlen-telített vegyes észterek u.n. vinilog Dieckmann-kondenzációjának néhány példáját az irodalomból is ismerjük, de azok eredményei - a reakció megvalósíthatóságát és irányát illetően - igen ellentmondásosak<sup>143</sup>. Így pl. Beckh az általa szintetizált észternek a 103 szerkezetet tulajdonította<sup>137</sup>, Staudinger esetében a kondenzált termék 105 strukturája nyilvánvaló volt<sup>138</sup>:



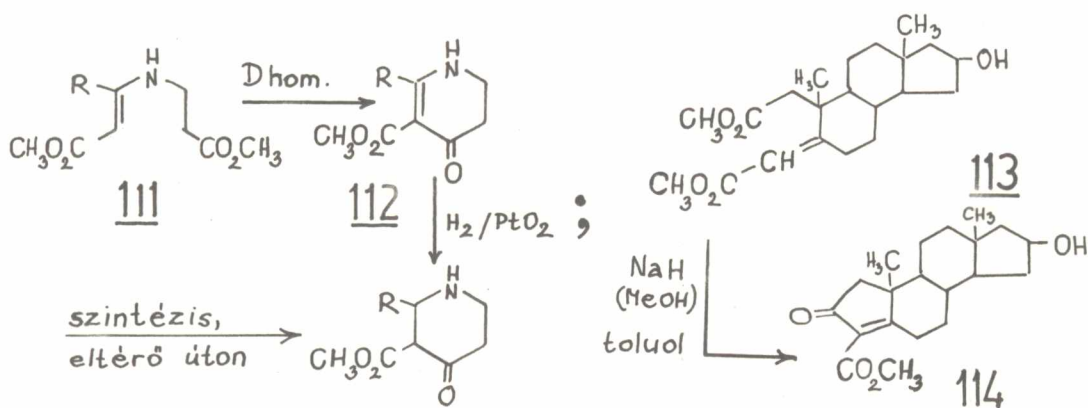
Nem sikerült azonban a 106  $\rightarrow$  107 reakciót kiváltani, és a sikertelenség okát Jakobs<sup>139</sup> azzal magyarázta,

hogy a gyűrűzáráshoz felhasznált dikarbonsav - feltehetően - nem a 106, hanem annak geometriai izomerje volt:



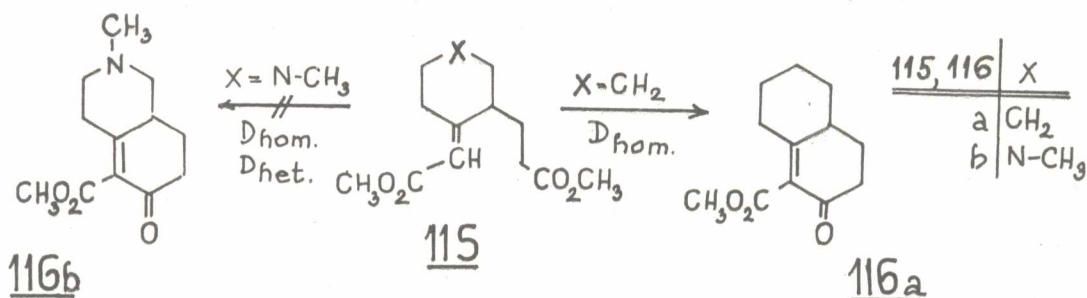
Plieninger és Leonhauser viszont többirányú reakciósorozatban igazolta, hogy R=Acetil esetén 109 képződik, de R=CH<sub>3</sub> szubsztituensnél a két lehetséges alternativa (109, 110) között nem tudtak dönteni<sup>140</sup>. (A szerzők megjegyzik, hogy a jelzett reakcióirány feltétele az, hogy a felhasznált transz-krotonészter - a gyűrűzárást megelőzően - cisszé rendeződjön át.)

A fentivel teljesen ellentétes eredményre jutott Becker a 111 enamin gyűrűzárásában; a reakciót számtalan modellvegyületen tanulmányozta és a 112 szerkezetet széleskörű vizsgálatokkal igazolta<sup>141</sup>:



R: különböző  
alkil

K. Oka a 113  $\rightarrow$  114 reakciót csak nátrium-metilát jelenlétében tudta kiváltani<sup>142</sup>. Guthikonda  $X=CH_2$  esetében (115a) 67%-os termeléssel nyerte a 116a-t, de az  $X=N-CH_3$  analogonnál a kívánt 116b még nyomokban sem keletkezett<sup>98</sup>.



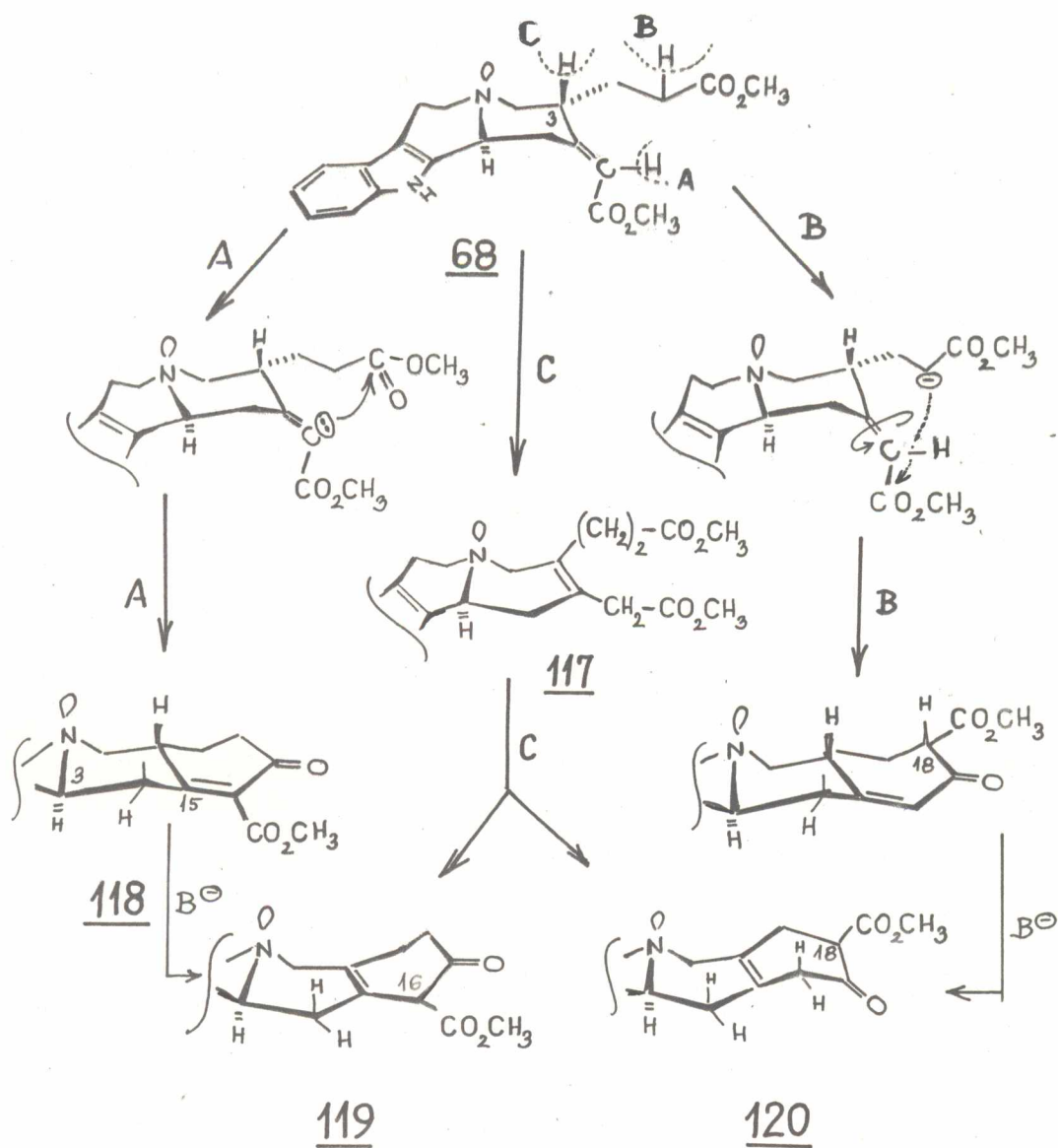
Mivel az  $\alpha, \beta$ -telítetlen- $\beta'$ -ketoészterek (pl. 116) fontos intermedierek, előállításukra - az előzőekben ismertetett ellentmondásos reakcióirányok miatt - nem a Dieckmann-gyűrűzárások, hanem inkább a Robinson-anellációs reakciók<sup>144-145</sup> terjedtek el (l. 32. old.).

A néhány kiragadott példa szemléltetően ábrázolja, hogy a telítetlen-telített vegyes észterek gyűrűzárásának témaköre még mennyire kimunkálatlan terület. A kérdést ezért részletes vizsgálatnak vetettük alá.

A 68-típusú telítetlen észterek gyűrűzárása több problémát vet fel, melyek közül alapvető a reakció szelektivitásának kérdése. A 9. ábrából láthatjuk, hogy - a kiinduló anyag szerkezeti sajátosságait és a Dieckmann-kondenzáció mechanizmusát figyelembe véve - három alternatív reakcióiránnyal kell számolnunk. Ha a korábban említett feltételezésünk (l. 44. old.) helyes, úgy a kinetikus kontroll érvényesülésével az A-ut kerül előtérbe; és a johimbinalkaloidok szintézise szempontjából kívánatos, C<sub>16</sub>-on



szubsztituált termék részaránya nagyobb lesz, mint 69 diészter hasonló reakciójában:



9. ábra

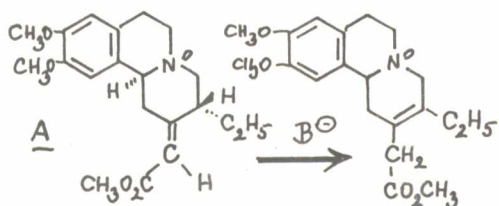
A B-irányú reakcióhoz a kettőskötés előzetes izomerizációja, míg a C-hez az exo  $\text{-----}$  endociklusos kötés-

vándorlás szükséges<sup>†</sup>.

A gyűrűzárás optimális paramétereinek keresésekor számtalan reakciókörülményt megvizsgáltunk. Kísérleteink azt mutatták, hogy a homogénfázisú Dieckmann-kondenzáció feltételei (<sup>t</sup>BuOK-DMSO) a nemkívánt C-utat hozzák előtérbe, így heterogén reakcióelegyet kapunk, és a fényre-hőre-bázisra rendkívül érzékeny anyagok nagymértékű bomlást szenvednek. A reakciófeltételeket a továbbiakban ezen szempontok figyelembevételével alakítottuk, és úgy találtuk, hogy nátrium-hidrid jelenlétében THF-os szuszpenzióban a gyűrűzárás már szobahőfokon is igen gyors ( $1-2^h$ ), és jó kitermeléssel (~65%) preparálható a várakozásnak minden tulajdonságában megfelelő 15,16-dehidrojozimbinon(118).

Megfigyeltük azonban, hogy főtermékünk (118) mellett - számottevő mennyiségben (~20%) - mindig jelen van egy másik, az előzőnél jóval érzékenyebb β-ketoészter is (119), mely 118-tól csupán a kettőskötés helyzetében különbözik. A nyerstermékből csak kis mennyiségben (~2-3%) izolálható harmadik β-ketoészter (120) feltehetően az előzőek strukturizomerje. A nagyobb mennyiségben előforduló 119 "melléktermék" megjelenésére akkor találunk magyarázatot, amikor részletesen megvizsgáltuk, hogyan vi-

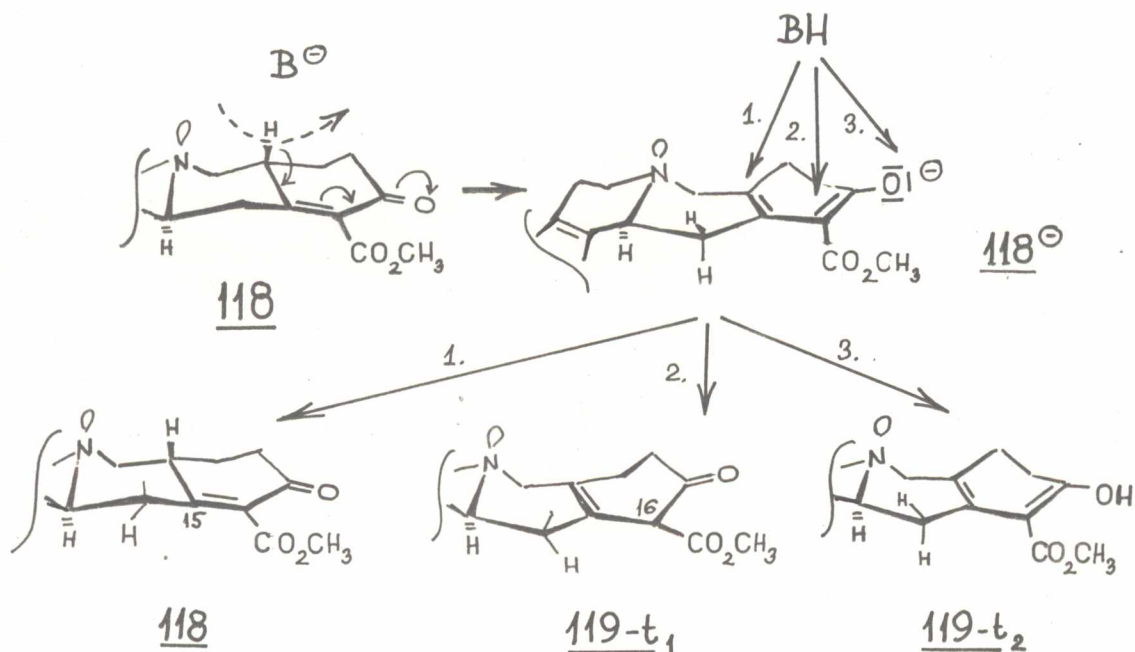
<sup>†</sup> Ismeretes, hogy exociklusos α,β-telítetlen észterek nátriumalkoholát hatására (vagy fotokémiai úton) könnyen izomerizálódnak endociklusos kettőskötést tartalmazó észterekké<sup>146</sup>.



Ezt a reakciót Kutatócsoportunk is felhasználta az A-ból kiinduló emetin-szintézisében<sup>122</sup>.

selkedik az "exociklusos" kettőskötésű 118  $\beta$ -ketoészter bázis jelenlétében, azaz a Dieckmann-kondenzáció feltételei között is.

Ismert, hogy a reverzibilis elemi lépésekből álló Dieckmann-kondenzáció egyensúlyi helyzetét a ketoészterből létrejövő enolát stabilitása szabja meg. Esetünkben erre akkor van lehetőség, ha a 118 enolizációjának útját álló kettőskötés a 15(20)-as helyzetbe kerül, miközben a 118<sup>o</sup> enolát alakul ki (1. a 10. ábrát). Utóbbi mezomer rendszer, protonfelvétellel történő stabilizációjára több lehetőség is felírható. Az 1. folyamatban a már ismert 118 keletkezik, míg a 2.- és 3. úton "endociklusos" kettőskötésű vegyületek (119-t<sub>1</sub>, 119-t<sub>2</sub>) jöhetnek, illetve jönnek létre:



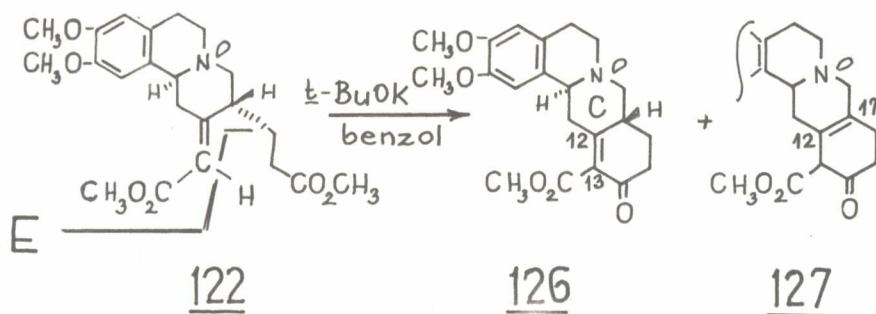
10. ábra

Ahhoz, hogy a 68 telitelen észterből kiindulva a kívánt 118 mennyiségét maximálisra növelhessük és melléktermékeinket (pl. 120) lehetőleg elkerüljük, meg kellett



állapítanunk, hogy ez utóbbiak miből (és milyen folyamatban) keletkeznek, azaz a reakciómechanizmusra vonatkozóan igyekeztünk információt szerezni. Célszerűnek látszott ezért a gyűrűzárási reakciókat a 68 diészter összes lehetséges izomerjéből kiindulva elvégeznünk. Mivel az utóbbiakat - kis mennyiségük és bomlékonyságuk miatt - nem sikerült tiszta állapotban izolálnunk, az izomer telitetlen-telített vegyes észterek gyűrűzárási kísérleteit a 122-125 benzo[a]kinolizinvázás analogonokból<sup>128-130</sup> kiindulva végeztük el<sup>148,+</sup>.

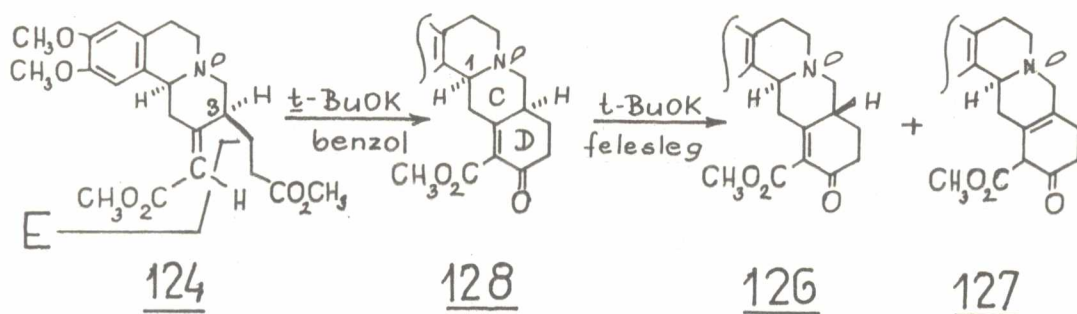
Azt tapasztaltuk, hogy a 122 diészterből (a kettőskötés geometriája E) - kálium-(terc-butilát) jelenlétében, benzolban - főtermékként a 126 telitetlen  $\beta$ -ketoészter keletkezik, melynek (a C-gyűrűre vonatkoztatott) "exociklusos" [ $\Delta^{12(13)}$ ] kettőskötése a rendszerben lévő bázis hatására részben izomerizálódik (126  $\rightarrow$  127), így érthető, hogy a reakcióelegyben az "endociklusos" [ $\Delta^{12(17)}$ ] kettőskötésű 127  $\beta$ -ketoészter is jelen van.



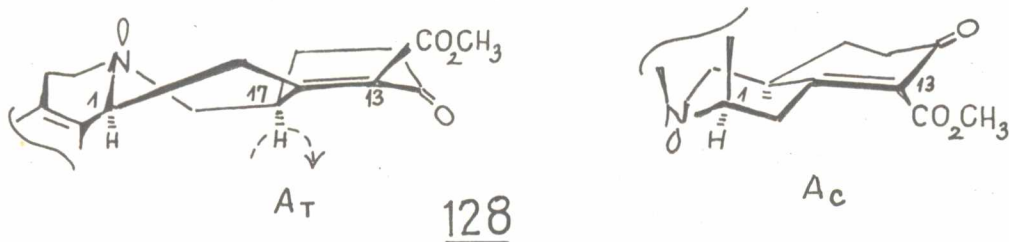
Az ugyancsak E-geometriájú, de 122-vel a  $\text{C}_3$ -aszimmetriacentrumon epimer 124 diészter azonos körülmények

<sup>+</sup>Ezeknek a munkáknak a berbánvázás vegyületekre történő széleskörű alkalmazásával Tóth István kandidátusi disszertációja foglalkozik (Budapest, előkészületben).

között végzett gyűrűzárásának elsődleges terméke a C/D-cisz anellált 128  $\beta$ -ketoészter, amely azonban nem állandó, bázis jelenlétében - sőt oldatban, saját bazicitásának hatására is - a stabilabb 126, 127 ketoészterek keverékévé alakul.



A szokásos  $A_T$  gyűrűkapcsolatot feltételezve, a 128 észter molekulamodellje erős konformációs feszültséget jelez, a B/C-cisz konformerben ( $A_C$ ) viszont az aromás gyűrű kerül axiális helyzetbe. A rendszer mégis ezt az aránylag ritkán előforduló elrendeződést választja, amint azt a 128 IR- és NMR-szinképadatai is jelzik:

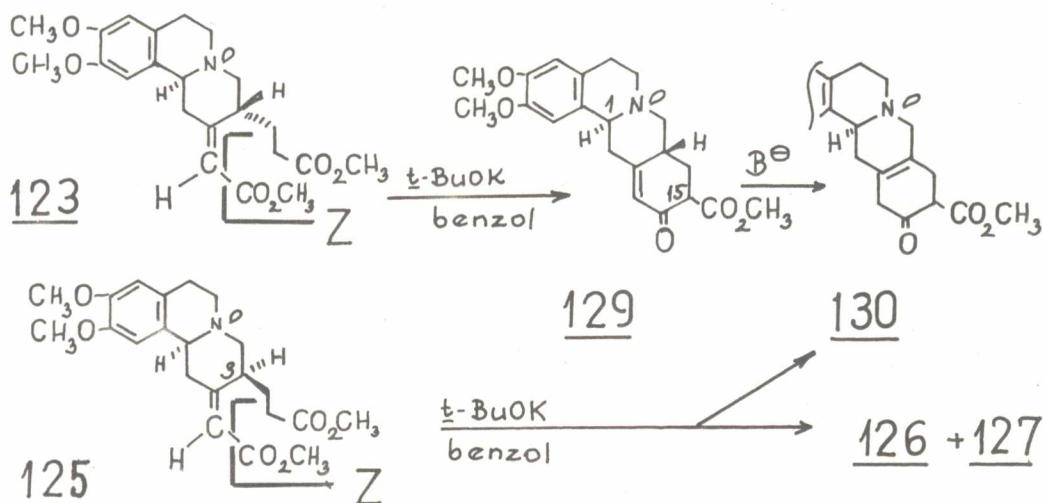


A 128 ketoészter enyhe körülmények között kiváltható, gyors epimerizálhatósága a vegyület térszerkezetéből is következik. A  $C_{17}$ -es hidrogént a két karbonilcsoporthoz viszonyított vinilog- $\alpha$ -helyzete meglehetősen mozgékonyá teszi, így az könnyen leszakad. A keletkező anion protonálódhat ismét a  $C_{17}$ -en, retenciával ( $\rightarrow$  128),

vagy inverzióval ( $\rightarrow$  126, kismértékben), illetőleg a  $C_{13}$ -on, az endociklusos kettőskötésű 127 észter kialakulása mellett (főleg). Tapasztalataink azt mutatták, hogy a 124 telítetlen észterből kiinduló gyűrűzárásban izolálható három termék (126, 127, 128) részaránya az alkalmazott reakciókörülményekkel (báziskoncentráció, idő) egyértelmű összefüggésben van.

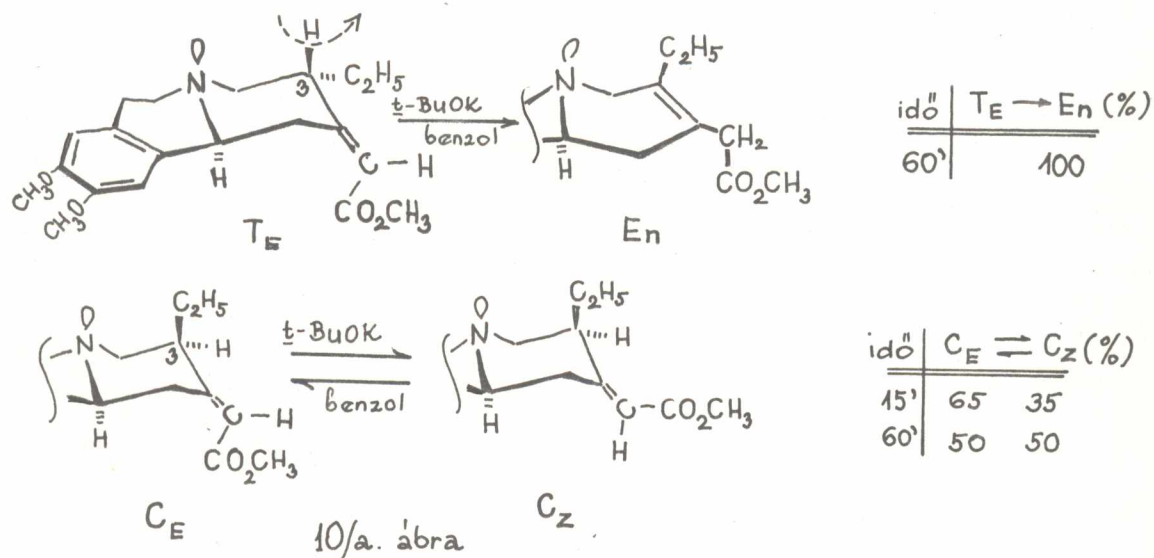
Az említett tény - a 128  $\rightarrow$  126 könnyű epimerizáció - preparatív jelentősége elsősorban abban van, hogy a 122 észtert (és az indolvázast 68-t) a gyűrűzárást megelőzően nem szükséges  $C_3$ -epimerjétől megtisztítanunk, mivel az E-geometriájú izomerek gyűrűzárása egységes terméket ad.

A kettőskötést Z-geometriában tartalmazó 123 és 125 észterek az előzőektől eltérően viselkednek, gyűrűzárásukban főtermékként a 130  $\beta$ -ketoészter keletkezik, kevés 126 + 127 mellett. A 123 diészter kondenzációjának elsődleges terméke itt is az "exociklusos" kettőskötésű 129, mely a reakcióelegyben lévő bázis hatására az "endociklusos" 130 ketoészterre izomerizálódik.





A 125  $\rightarrow$  126(127) irányu gyűrűzáráshoz a 125 anionjának előzetes geometriai inverzióját<sup>150</sup> kell feltételeznünk.<sup>+</sup> Modellvegyületekkel folytatott kísérleteink (l. 10/a. ábra) azt mutatták, hogy a gyűrűzárás körülményei között ez valóban kiváltható: a  $C_Z \rightleftharpoons C_E$  izomerizáció rövid idő alatt egyensúlyi értéket ér el. Ugyanez a folyamat a  $T_Z$ -izomer-nél - térkémiail okokból - nem következik be, a kedvező sztereoelektronikus feltételek azonban  $exo \rightarrow endo$  kötésvándorlást idéznek elő. (Az utóbbi reakció a  $C_E$ - és  $C_Z$ -izomereknél a kedvezőtlen sztereoelektronikus okok miatt alárendelt jelentőségű.)



Vizsgálataink alapján tehát azt tapasztaltuk, hogy bázis hatására az axiális proton könnyebben hasítható mint az ekvatoriális, azaz az exo  $\rightarrow$  endo kötésvándorlási készség a molekula térkémiájának függvénye.

<sup>+</sup> Analog folyamatokra az utóbbi időben számtalan irodalmi utalást találhatunk<sup>151, 152</sup>.

Jzomer telítetlen észterek gyűrűzárása

kiinduló anyag	Primer termék	Szekunder termék	izolált termék	mellék- termék
<p><b>E</b></p> <p><u>122</u></p>	<p><u>126</u></p>	<p><u>127</u></p>	<p><u>126 + 127</u></p>	<p>—</p>
<p><b>E</b></p> <p><u>124</u></p>	<p><u>128</u></p>	<p><u>126</u> <u>127</u></p>	<p><u>126 + 127</u></p>	<p><u>129</u> <u>130</u></p>
<p><b>Z</b></p> <p><u>123</u></p>	<p><u>129</u></p>	<p><u>130</u></p>	<p><u>129 + 130</u></p>	<p>—</p>
<p><b>Z</b></p> <p><u>125</u></p> <p>R = OCH<sub>3</sub></p>	<p><u>129</u> <u>130</u></p>	<p><u>129</u> <u>130</u></p>	<p><u>129 + 130</u></p>	<p><u>126</u> <u>127</u></p>

1.1 2 ekvív. t-BuOK/benzol; 2.1 t-BuOK felesleg

A benzo(a)kinolizinvázás modellvegyületekkel (122-125) folytatott kísérleteink összesített eredményéből (11. ábra) azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a telitetlen-telített vegyes észterek Dieckmann-gyűrűzárása regio- és sztereoszelektív folyamat, melyben a végtermék szerkezetét a kiinduló izomer sztereokémiai viszonyai (a kettőskötés és a szomszédos helyettesítő térállása) egyértelműen meghatározzák. A kondenzáció elsődleges termékei olyan, "exociklusos" kettőskötést tartalmazó  $\beta$ -ketoészterek, melyek a jelenlévő bázis hatására "endociklusos" kettőskötésű másodlagos termékekké alakul(hat)nak át. Modellvegyületeinkkel folytatott vizsgálataink azonban arra is felhívták figyelmünket, hogy a kívánt regioszelektivitás elérésében az alkalmazott reakciókörülményeknek is döntő szerepük van, azaz a kondenzáció feltételeit úgy kell megválasztanunk, hogy az alkaloidszintézisre alkalmatlan termékeket eredményező, konkuráló folyamatok (exo  $\rightarrow$  endo kötésvándorlás, E  $\rightleftharpoons$  Z izomerizáció) háttérbe szoruljanak<sup>148</sup>.

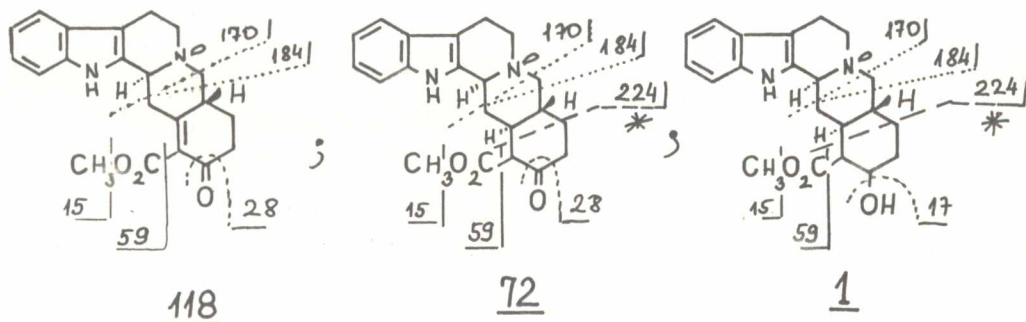
Valószínű, hogy a telitetlen észterek Dieckmann-kondenzációjának ellentmondásos irodalmi adatai is arra vezethetők vissza, hogy a gyűrűzáráshoz felhasznált észterek térszerkezete nem minden esetben volt egyértelműen tisztázott, illetőleg a reakciókörülmények kedvezőtlen kialakítása nemkívánt mellékreakciókat is előtérbe hozott.

Miután modellkísérleteink alapján valószínűvé vált, hogy az E-geometriájú indolvázás 68 telitetlen észterből - kedvező körülmények között - csak a 118 és 119 ketoészterek képződhetnek, továbbá, hogy a nem kívánt 120 megjelenése sokkal inkább a Z-izomer jelenlétére, mintsem a 68  $\rightarrow$  117 folyamatra (l. 47. old.) vezethető vissza, 118

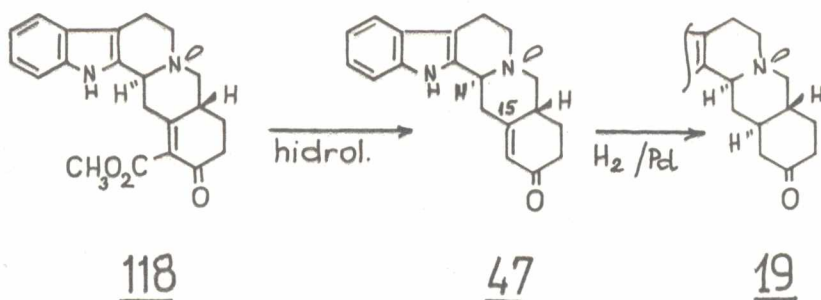


előállításának optimális paramétereit is sikerült megállapítanunk. Ugy találtuk, hogy a kondenzációt kálium-(terc-butilát) jelenlétében benzol forrponjtján, vagy nátrium-hidrid/THF-os szuszpenzióban szobahőfokon végezve - a megfelelő telített diészter (69) hasonló reakciójánál egy nagyságrenddel gyorsabb, regioszelektív folyamatban - a kívánt 118-hoz juthatunk.

A gyűrűzárás főtermékének a 15,16-dehidrojozimbi-  
nonnak(118) szerkezetét fizikai és kémiai vizsgálatok egyértelműen alátámasztották. MS-fragmentációja a telített jozimbánváztól való jellegzetes eltérést mutat, ami egyúttal a kettőskötés helyzetét is jól jelzi (l. még a 64. old.-t is):



A 118 észter savas vagy bázikus közegben végzett hidrolizise az irodalomban már ismert<sup>31,67,116</sup> 15,16-dehidrojozimbonhoz(47) vezetett, melynek redukciójában az ugyancsak ismert jozimbont(19) nyertük:

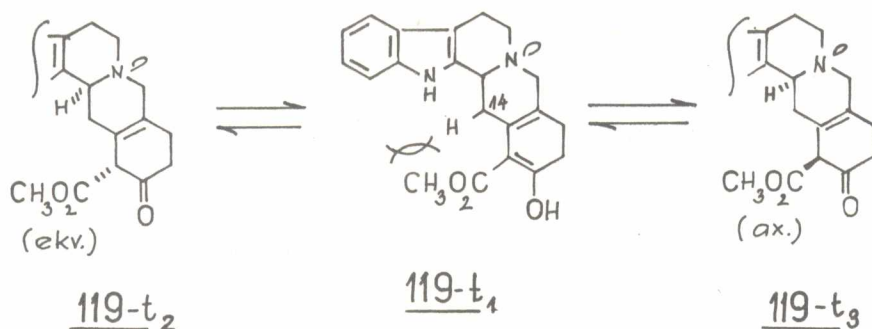


118 szerkezeti érdekessége, hogy - 68-hoz hasonlóan<sup>126</sup> - igen hajlamos kristályoldószer felvételére, ami IR-színképének karbonilfrekvencia tartományában jellegzetes változást eredményez (1. kis. rész, 44. old.). Az  $\alpha, \beta$ -telitetlen- $\beta'$ -ketoészterekre jellemző (1740, 1680/cm) értékeket csupán oldatban, vagy kristályoldószert tartalmazó anyagoknál kaptunk, az oldószertartalom csökkentésével a karbonilfrekvenciák száma nő (+1700, 1720/cm). A négy sáv relatív intenzitása az oldószertartalom függvénye.

A 68 telitetlen diészter Dieckmann-kondenzációjának másik terméke - a gyűrűzárás körülményei között 118-ból keletkező 15,20-dehidrojoimbinon(119). A 119  $\beta$ -ketoészter könnyen bomló, fényre és levegőre érzékeny vegyület, ezért előállítása után célszerű azonnal továbbalakítanunk. DMSO oldószerben, kálium-(terc-butilát) hatására 118 kvantitatíve a 119 észterré alakítható, magához a gyűrűzáráshoz azonban ez a közeg nem felel meg, mivel ekkor a kívánt 118 még nyomokban sem keletkezik, csupán 119 és 120 közel azonos arányú keverékét kapjuk.

Az "endociklusos" kettőskötést tartalmazó 119 szerkezeti jellemzője, hogy szilárd állapotban - a kristályosítás körülményeitől függő mennyiségi megoszlásban - keto/enol keverékként van jelen. Oldatban az analog ber-

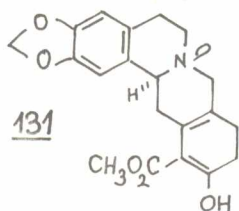
bán-származékokhoz<sup>148</sup> hasonlóan, tautomerek elegye:  $\text{CDCl}_3$ -ban felvett NMR-szinképében az észtercsoport metoxi-protonjának jele érdekes felhasadást mutat  $\delta$  3.80, 3.75 és 3.63 értékeknél, (3.5:2.5:4) intenzitásarányban. Erre a jelenségre akkor találtunk magyarázatot, amikor 119 oldat-szinképeit (IR és NMR) az idő függvényében vizsgáltuk.<sup>+</sup> Úgy tapasztaltuk, hogy a 119  $\beta$ -ketoészter olyan hármass egyensúlyi rendszert alkot, melyben a kezdeti  $t_1$ -enolforma -a  $\text{C}_{14}$ -es hidrogének peri-effektusa<sup>167</sup> miatt- a stabilabb  $t_2$  és  $t_3$ -ketoformává alakul át:



Mivel a kialakuló új aszimmetriacentrumban az észtercsoport kétféle térállásban helyezkedhet el, valószínű, hogy a  $t_1$ -enol metoxi-jele mellett megjelenő szingulettek (3.80, 3.63) a pseudo-axiális, illetve a pseudo-ekvatoriális metoxi-karbonil csoportokhoz tartoznak.

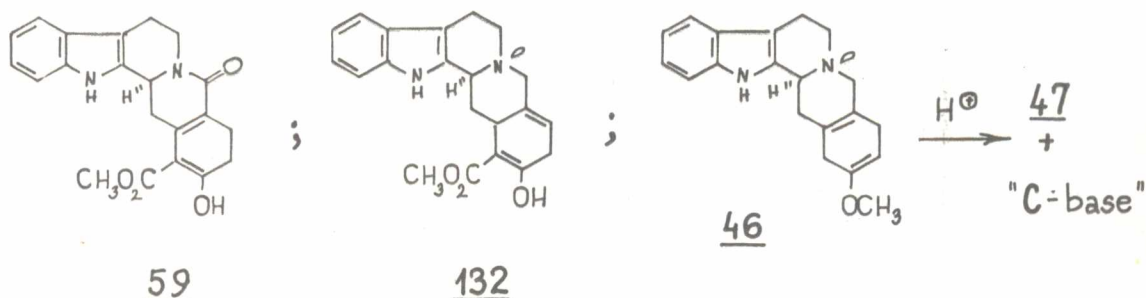
A 119  $\beta$ -ketoészter MS-spektrumát az anyag nagyfokú bomlékonysága miatt nem lehetett elkészíteni, hasonló jelenséget analog szerkezetű indol-származékoknál (pl. 59,

<sup>+</sup> A 119 bomlékonysága miatt a részletes vizsgálatokat az analog sajátosságokat mutató, de lényegesen állandóbb 131 berbán-származékkal is elvégeztük (l. függelék, 148.irod.).

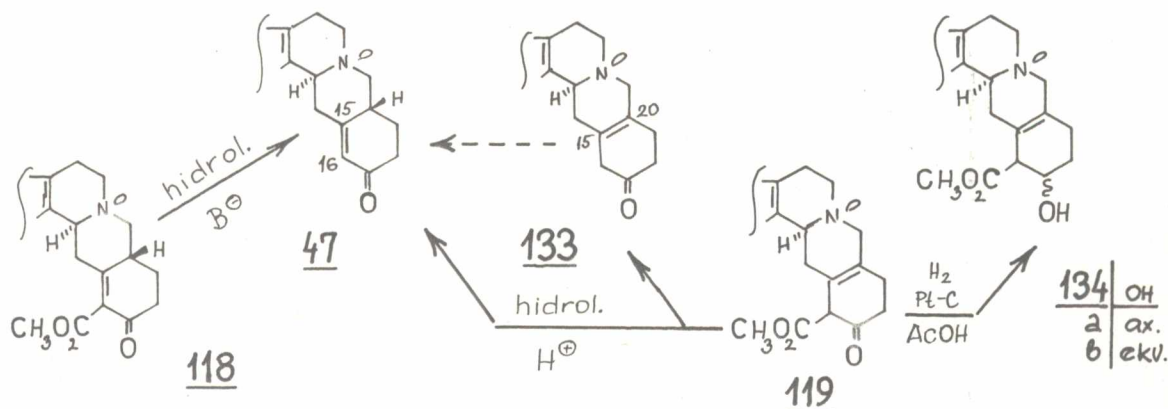




132) már mások is tapasztaltak<sup>70b,93,117</sup>:



A 119 savas hidrolizise két izomer telítetlen ketonhoz (47, 133) vezetett, a kromatográfiás úton elválasztott 133 azonban nem állandó, -állás közben lassan, oldatban gyorsabban- a stabilabb konjugált izomerjévé (47) alakul át. Ecetsavas oldatban az átalakulás egyensúlyhoz vezet, melyben 133 mintegy 20-25%-ban van jelen<sup>153</sup>.

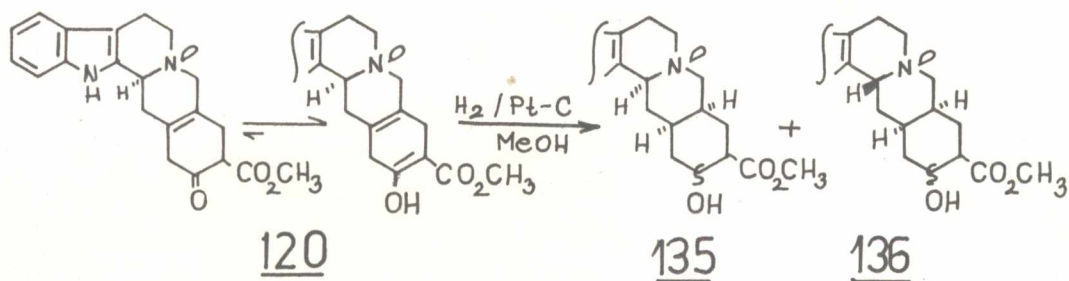


Amennyiben 119 hidrolizisét bázis jelenlétében végezzük, úgy egyedüli termékként a 47 konjugált ketont kapjuk.

Valószínű, hogy 133 azonos a Swan által "C-bázis"-nak nevezett telítetlen ketonnal, melyet a szerző a 46 enoléter savas hidrolizise során melléktermékként izolált, és 47 epimerjének vélt<sup>31</sup> (l. 30. old.).

A 119 ketoészter kettőskötésének ditercier helyzetét az is alátámasztja, hogy a vegyület Pd-C katalizátorral, at-nyomáson nem telíthető.<sup>†</sup> Pt-C katalizátorral is csupán a karbonilcsoport redukálódik, és a nyert 134a,b izomerelegyben az ax./ekv. alkoholok - acilezett származékuk NMR-szinképe alapján - 6:4 arányban vannak jelen. A 134a,b alkoholok jelzett szerkezetét MS-fragmentációjuk is megerősíti.

A 68 telítetlen diészter gyűrűzárásában melléktermékként (~2-3%) keletkező 120 β-ketoészter - szilárd állapotban és oldatban egyaránt - enolformában van.

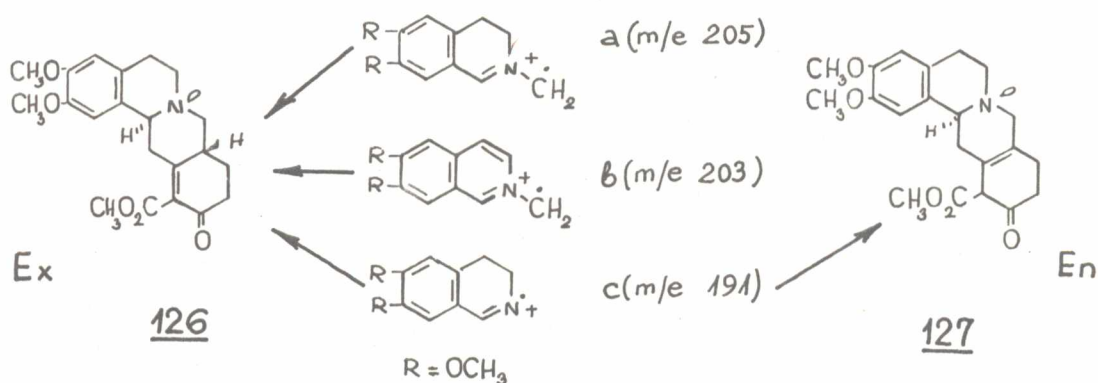


Szerkezetét s spektrális adatokon túlmenően az a tény bizonyítja, hogy katalitikus hidrogénezése a Kutatócsoport korábbi szintéziseiből már ismert<sup>136</sup> 135 allo- és 136 epiallovázis (l. 117. old.-t is) hidroxizsókterek keverékéhez vezetett.

<sup>†</sup>Az izolált 15(20)-kettőskötés redukciója erőteljes körülményeket igényel, l. a 31. oldalon.

## Tömegspektroszkópia

Berbánvázás analog vegyületekkel folytatott vizsgálataink során megfigyeltük, hogy a telítetlen vegyületekben (pl. 126, 127) a kettőskötés helyzete és az a - b - c fragmens ionok jelenléte között egyértelmű összefüggés van<sup>148,\*</sup>.



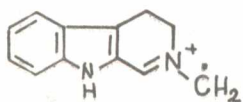
Míg a c-ion mindkét kötéstípusnál (Ex, En) egyaránt fel lép, addig az a- és b-ionok csupán a konjugált kettőskötésű izomereknél (pl. 126) figyelhetők meg.

A III. táblázat összehasonlító adataiból láthatjuk, hogy a dehidroberbánoknál tapasztalt szabályszerűséget a dehidrojohimbánok is megerősítik. Eszerint

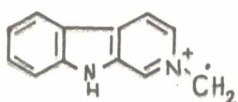
- az anellációban lévő  $\Delta^{15(20)}$ -kötéstípusra az A(m/e 184)-ion hiánya jellemző, és a
- B(m/e 182)-ion csak a konjugált kettőskötésű ( $\Delta^{15(16)}$ ) izomereknél lép fel,
- a C(m/e 170) és D(m/e 169)-ionok a telített és telítetlen johimbánoknál egyaránt megtalálhatók, relatív intenzitásuk azonban az utóbbi esetben nagyobb.

\* A témáról részletesebben lásd Szabó Lajos: A dezpirrolo-dezerpidin szintézise. Doktori értekezés, Budapest, előkészületben.

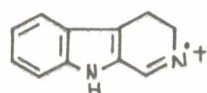




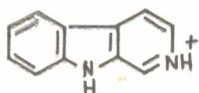
A (m/e 184)



B (m/e 182)



C (m/e 170)



D (m/e 169)

 R: CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> <u>1</u>		 <u>134</u>	 <u>101</u>	 <u>118</u>	 <u>120</u>
m/e	I %	I %	I %	I %	I %
354	100, M <sup>+</sup>		100, M <sup>+</sup>		
352		77, M <sup>+</sup>			
350				100, M <sup>+</sup>	53, M <sup>+</sup>
223	-	-	9	-	-
A 184	9	-	13	25	-
B 182	-	-	-	91	-
C 170	12	81	15	40	100
D 169	18	58	26	68	58

III. táblázat

A megfigyelt összefüggés gyakorlati alkalmazása a dehidro-johimbánok szerkezetkutatását jelentősen megkönnyíti.

Összefoglalva: a telitetlen-telített vegyes észterek vini-log Dieckmann-kondenzációjának sikeres megvalósításával

olyan eljárást dolgoztunk ki, mely lehetővé teszi, hogy korábbi szintéziseink kiinduló anyagaiból, regioszelektív reakcióban  $C_{16}$ -on szubsztituált johimbán-származékokat állítsunk elő. A szintetizált  $\Delta^{15(16)}$ -johimbinon, mint intermedier, kémiai tulajdonságai alapján potenciális lehetőséget jelent D/E-transz - és cisz-vázás johimbinalkaloidok előállítására.

Disszertációm további részében erről a munkáról számolok be.

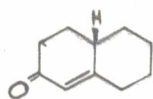
## 2.2. A D/E-gyűrűanelláció irányítása.

### 2.2.1. Normál- és epiallovázás johimbinon-izomerek szintézise.

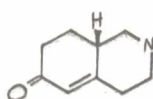
#### A rövidített johimbinszintézis.

A 15,16-dehidrojohimbinon(118) sikeres szintézise után érdeklődésünk a szubsztituált  $\alpha,\beta$ -telitetlenszerű redukciójára irányult. Ezt részint két lépésben, részint közvetlen úton kívántuk megvalósítani.

Az  $\alpha,\beta$ -etilén-keetonok hidrogénezésének igen kiterjedt irodalma van, s a kötés telítésére katalitikus<sup>154-157</sup> és kémiai módszerek<sup>158-162</sup> egyaránt alkalmazhatók. Az enon-redukciók sztereokémiája elsősorban Augustine munkássága révén ismert<sup>163</sup>. Ő viszonylag egyszerű modellen, a telitetlenséget anellációban tartalmazó oktalon (137) és okta-hidroizokinolon (138) származékokon vizsgálta a térkémiát



137



138

befolyásoló tényezők szerepét, és megállapította, hogy a kialakuló cisz- és transz-gyűrűk aránya függ az alkalmazott oldószertől (proti-

kus vagy aprotikus), a katalizátor típusától és mennyiségétől, sav illetve bázis-hozzáadéktól. Ezek elsődlegesen mint adszorpciót befolyásoló tényezők játszanak szerepet. Bár sok szempontra hívja fel a figyelmet, levont következtetései egyáltalán nem általánosíthatók, különösen vonatkozik ez pl. a sav szerepének megítélésére.<sup>+</sup>

A mindezen valóban fontos szempontok mellett a szubsztrátumban lévő helyettesítőknek is jelentékeny, sztereokémiát befolyásoló szerepük van, ahogy arra Kazaku Mori szteroidok redukcióját vizsgálva rámutatott, hangsúlyozva a redukciócentrumtól távoleső szubsztituensek lényeges hatását<sup>165</sup>.

A kémiai módszerek közül a sztereoszelektív redukciók egyik legáltalánosabban alkalmazott formája a Birch-redukció<sup>166b</sup>, illetőleg annak újabb változatai<sup>++</sup>. Az utóbbiakban a transz-irányu szelektivitás általában 50-70%, de ez erősen függ az oldószertől, fémtől stb. A módszer preparatív felhasználása azonban nehézkes, és csak bázisra nem érzékeny anyagoknál alkalmazható.

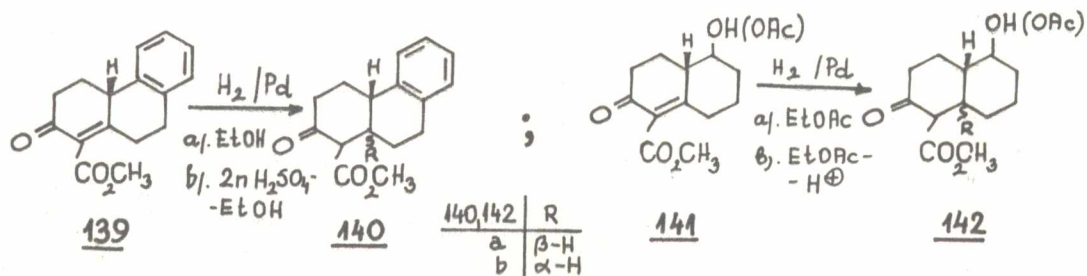
Az enon-redukciókkal ellentétben,  $\alpha, \beta$ -telítetlen- $\beta$ -ketoészterek hidrogénezésének sztereokémiájára kevés irodalmi adattal rendelkezünk. Wenkert a hidrofenantronok

<sup>+</sup>Savas közegben végzett hidrogénezések során főleg cisz-dekalinok és dekahidroizokinolinok keletkeznek<sup>163</sup>.

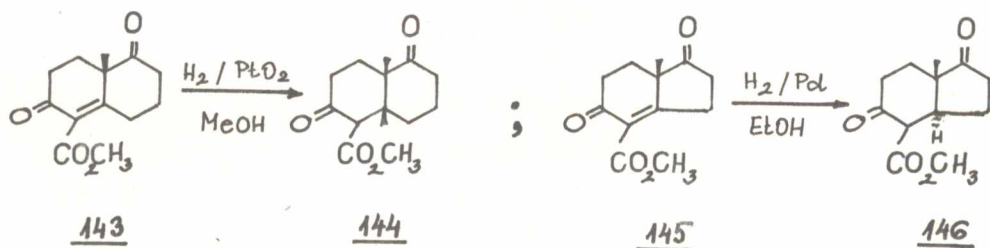
<sup>++</sup>Fémnátrium-trimezilborán-diglym/THF<sup>160</sup>; vagy fémnátrium-HMPA-Bu<sub>t</sub>OH<sup>161</sup> rendszerekben.



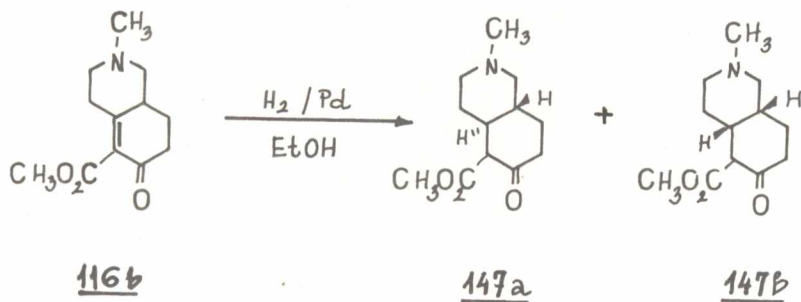
szintézisével kapcsolatban megemlíti, hogy 139-ből etanolban cisz-, de 2n kénsavas alkoholban transz-anellált terméket kapott, azaz erős pH-függést tapasztalt<sup>167</sup>. Ezzel



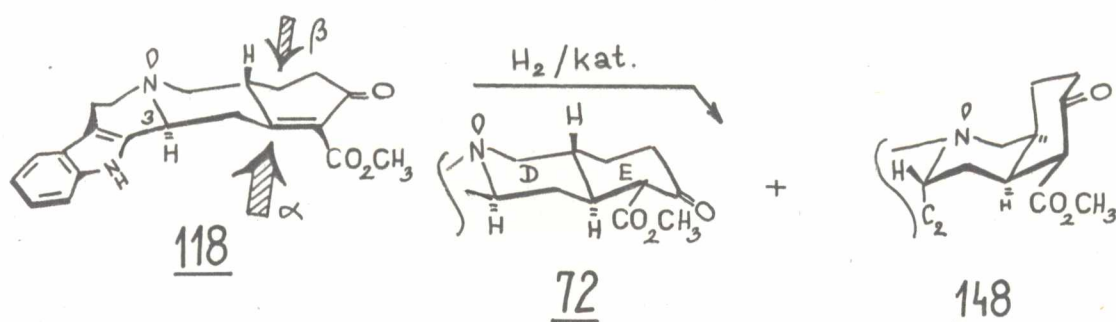
ellentétben Spencer semmiképpen sem tudott változtatni a cisz/transz 1:1 arányon (141  $\rightarrow$  142a,b)<sup>168</sup>. Míg Nazarov 143-ből kizárólagosan cisz-termékekhez jutott<sup>169</sup>, az analagon (145) hidrogénezése során Nomine cisz/transz anellációt észlelt<sup>170</sup>.



Guthikonda ugyancsak cisz/transz 1:1 keveréket kapott a 116b katalitikus hidrogénezésben<sup>98</sup>:



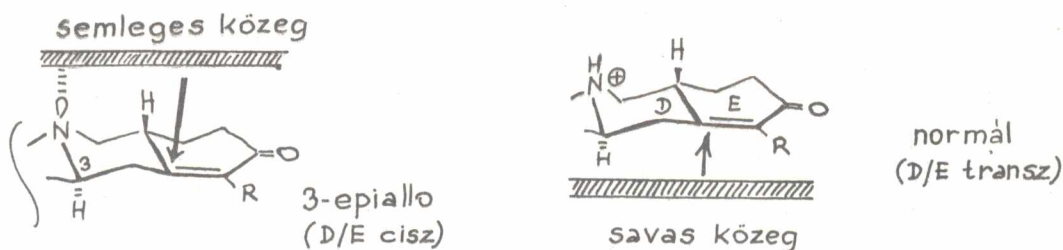
Hidrogénezési kísérleteinkben minden esetben a jól definiált, kettőskötést "exociklusos" helyzetben tartalmazó 15,16-dehidrojoimbinonból(118) indultunk ki. A térábrából látható, hogy az új aszimmetriacentrum kialakulására - az adszorpció irányától függően - két lehetőség adódik. Ha a belépő hidrogén α-helyzetbe kerül, úgy normál gyűrűkapcsolat alakul ki és joimbinont(72) kapunk, míg az ellentétes irányu adszorpcióban az egyik D/E-cisz gyűrűrendszer, az u.n. epiallojoimbinánváz keletkezik:



Igy a 118 telítetlen észterből kiinduló redukciós kísérleteinkben elsősorban ennek a két váztypusnak a kialakulását vártuk.

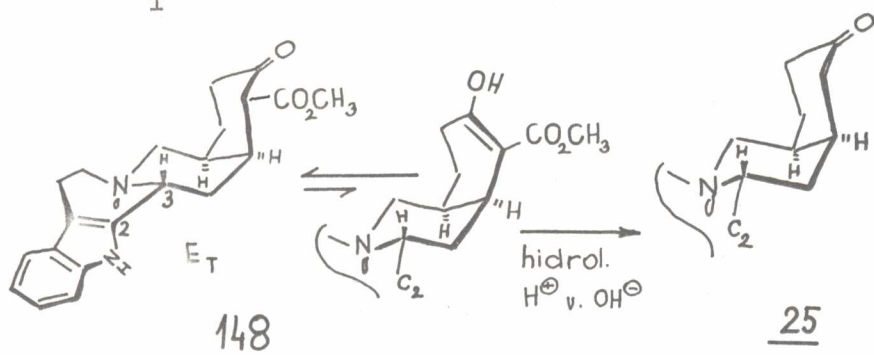
Ugy találtuk, hogy a  $\Delta^{15(16)}$ -joimbinon kettőskötése metanolos oldatban, Pd-C katalizátorral könnyen hidrogénezhető, s főtermékként a Kutatócsoport által korábban már szintetizált<sup>124-126</sup> normálvázas rac.joimbinont(72) kaptuk, míg melléktermékként az irodalomban még ismeretlen 3-epiallojoimbinon(148) keletkezett. A nyersteamben a két izomer β-ketoészter aránya 85:15, azaz a hidrogénezést gyakorlati célokra sztereoszelektívnek tekinthetjük. Aból a tényből, hogy gyengén savas oldatban a transz irányu szelektivitás nő, arra következtethetünk, hogy az adszorp-

ció irányításában a bázikus nitrogénatom - savas közegben megszűnő - "anchor-effektusának" is lényeges szerepe van, ahogy az egyszerűbb modellek esetén mások is tapasztalták<sup>65,171+</sup>;



A képződő johimbinon(72) johimbinné(1) és  $\beta$ -johimbinné(11) való átalakítása már ismert<sup>24a</sup>.

CaCO<sub>3</sub>-hordozóra felvitt Pd-katalizátorral az epi-allojohimbinon(148) mennyisége annyira megnőtt (~20%), hogy preparatív kinyerése is lehetővé vált. A korábban még nem szintetizált epiallovázis johimbinalkaloidok előállítására alkalmas  $\beta$ -ketoészter - a normálvázis johimbinontól eltérően - oldatban jelentős mértékben enolizál, és szinképadatai (IR, NMR) alapján a gyűrűrendszer konformációja a stabilabb  $E_T$ .



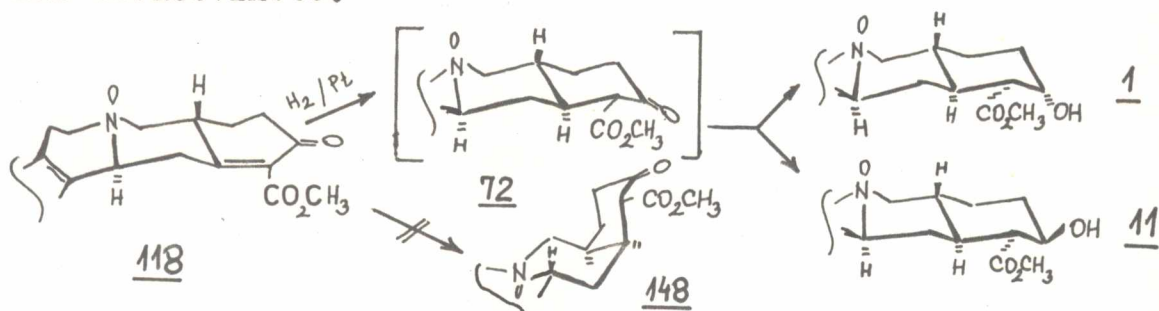
<sup>+</sup>A normál/epiallo arányt a hidrogénezés sebessége, az oldat-koncentráció ill. a kat./szubsztrát hányad változása lényegében nem befolyásolták. A sav szerepével kapcsolatban azonban lényeges megjegyeznünk, hogy az csak híg oldatban és megadott szubsztrát/sav arányban fejt ki előnyös, hidrogénezést gyorsító hatást. Töményebb oldatban a 118  $\rightarrow$  119 átalakulás miatt a telítés nem éri el a kívánt konverziót.



A 148  $\beta$ -ketoészter savas ill. bázikus közegben végzett hidrolizise az ismert<sup>110</sup> epiallojohimbonhoz(25) vezetett. Az epiallojohimbinon(148) szintézisével az epiallovázis johimbinalkaloidok előállítására egyszerű lehetőségünk nyílt.

A 15,16-dehidrojohimbinon(118) további szintetikus felhasználhatóságát kutatva kísérleteinket olyan irányban folytattuk, hogy vajon sikerül-e a dién rendszert egyetlen, lehetőleg sztereoszelektív lépésben telíteni, azaz 118-ből közvetlenül alkaloidokhoz jutnunk.

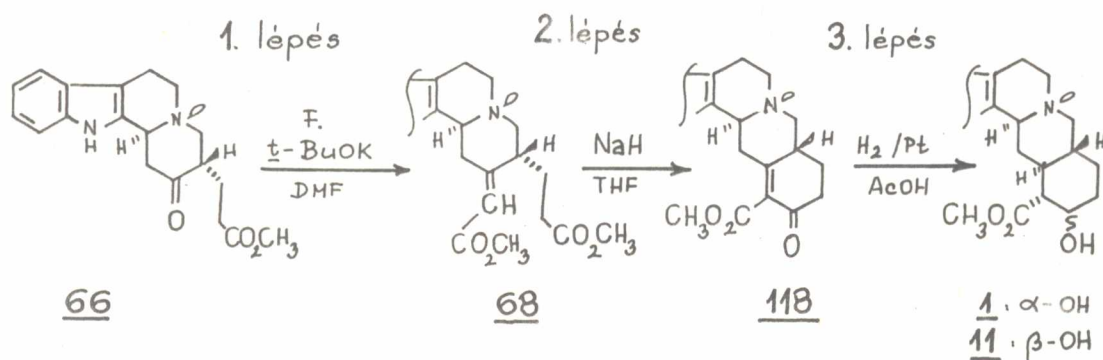
Tapasztalataink azt mutatták, hogy ecetsavban, platinakatalizátor jelenlétében 118 kettőskötésének telítése igen gyors, és a redukció a johimbinon(72) izolálása nélkül továbbvihető.



Az optimális paraméterek kidolgozására számtalan kísérletet végeztünk, melyekben a katalizátor minőségét (PtO<sub>2</sub>, Pt-C, Pt-black), az oldószert, a katalizátor/szubsztrát arányt változtattuk, valamint a hosszú hidrogénezési időt (~40<sup>h</sup>) promotorokkal (Fe<sup>3+</sup>, Sn<sup>2+</sup>) igyekeztünk lerövidíteni. Célunk elsősorban a 118 → (72) → 1 + 11 irányú reakció szelektivitásának növelése, azaz 148 keletkezésének (és redukciójának) háttérbe szorítása volt. (Részle-

tesebben 1. kis. rész, 129. old.) A legkedvezőbb eredményeket jégecetes oldatban, szakaszosan adagolt platina "black" katalizátorral nyertük, a hidrogénezési idő jelentősen lecsökkent, és a 80%-os termeléssel kapott nyerstermékéből 25% johimbint(1) és 45%  $\beta$ -johimbint(11) sikerült izolálnunk. Kidolgozott módszerünkkel a korábbi, ugyancsak 66-ból kiinduló négy-, ill. hatlépéses johimbinszintézisünket<sup>124-127</sup> (1. 8. ábra, 37. old.) három lépésre rövidítettük, és ami ennél is lényegesebb, termelését és sztereoszелеktivitását igen jelentősen megnöveltük.

A rövidített johimbinszintézisünket a 12. ábrán szemléltetem:



F:  $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$  (67a)

12. ábra

Az enon-rendszer egylépéses telítésének további lehetősége a fémhidrides redukció<sup>172-174</sup>. Számtalan irodalmi utalást találunk arra, hogy etilén-ke-tonok bór-hidrides redukciója két uton mehet végbe,

- 1,2-támadással, ahol a karbonilredukció révén allil-alkoholokat nyerhetünk, és
- 1,4-támadással, melynek során az elsődlegesen keletkező enol - a ketoformán keresztül - továbbredukálódik, s így telített alkoholokhoz juthatunk.

$\alpha,\beta$ -Telítetlen ketonok redukciójában a két folyamat együttesen játszódik le, de részarányukat az alkalmazott oldószerrel nagymértékben befolyásolni lehet<sup>192</sup>.

Kísérleti tapasztalataink a fenti megfigyelésekkel teljes mértékben összhangban voltak. Így ha a 118 ketoészter redukcióját nátrium-metilátban végezzük az 1,2-addíció a domináns, és a keletkező allilalkoholok kettőskötése di-tercier helyzetben stabilizálódik (l. 13. ábra, 118  $\rightarrow$   $\rightarrow$  134a,b)<sup>+</sup>. A majdnem kizárólagosan 1,4-addíciót kiváltó piridint választva azonban oldószerként - a kevés johimbint(1) is tartalmazó reakcióelegyből - 50%-os termeléssel  $\beta$ -johimbint(11) nyertünk, azaz egyetlen redukciós lépésben három új aszimmetriacentrumot alakítottunk ki, nagy szelektivitással.

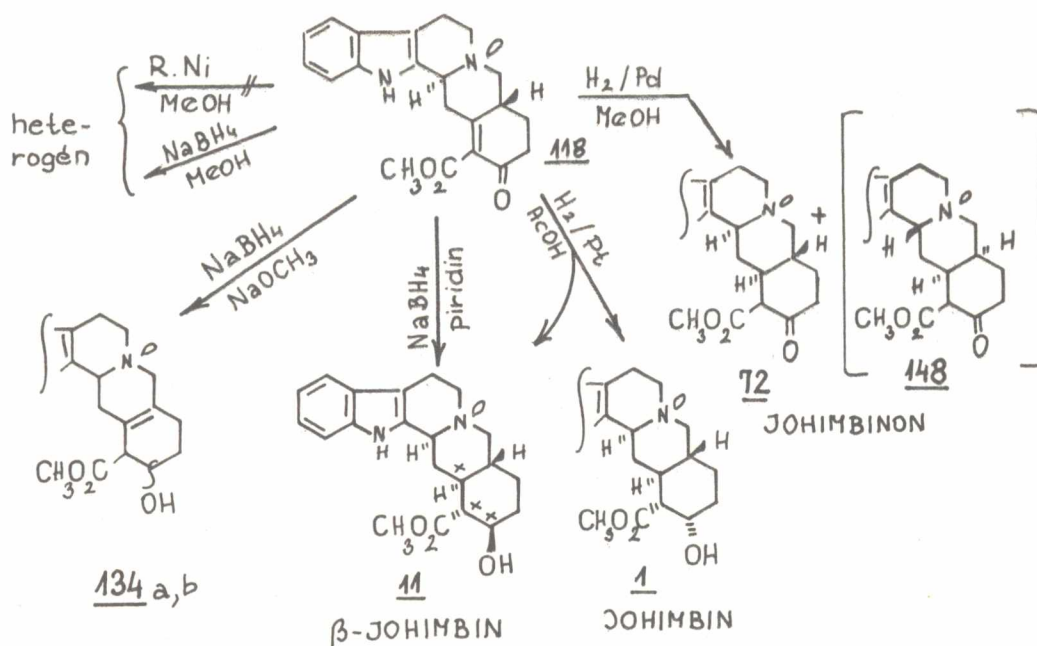
Amennyiben a nátrium-bór-hidridet átmeneti fémsó-hozzáadékokkal ( $\text{Co}^{2+}$ ;  $\text{Cu}^{2+}$ ;  $\text{Ni}^{2+}$ )<sup>175,176</sup> együtt alkalmazzuk, a redukció igen kényelmes és gyors, de nem szelektív, a johimbin(1),  $\beta$ -johimbin(11) és 134a,b közel azonos arányban keletkeztek (l. 13. ábra).

A 118 enon-rendszerének telítésére számtalan egyéb lehetőség<sup>159-162</sup> is kínálkozik (pl. Birch redukció), de ezek jelentős részét 118 bázisérzékenysége miatt nem tudtuk alkalmazni.

A  $\Delta^{15(16)}$ -johimbinonnal végzett, és normál johimbánváz előállítását célzó redukciós kísérleteinket a 13. ábrán foglaltam össze:

<sup>+</sup> Hasonló izomerelegyet nyertünk a 119  $\xrightarrow{\text{Pt/C}}$  redukció során is, l. 59. old.





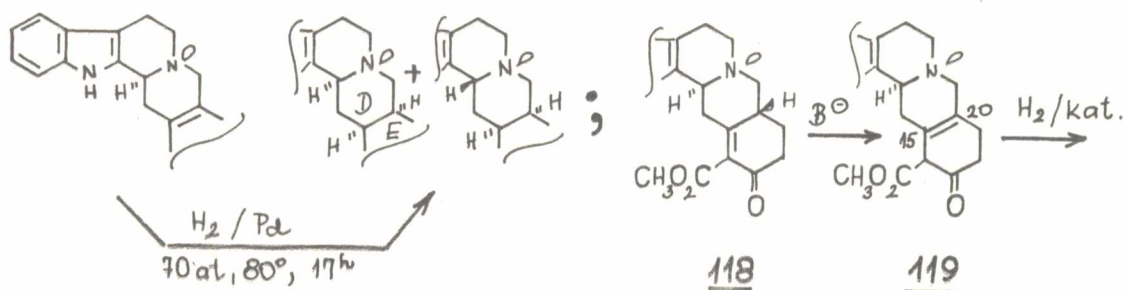
13. ábra

## 2.2.2. Allo- és epiallovázis johimbine-izomerek szintézise

### A 17-epikorinantin előállítása

A 2.1. fejezetben láttuk a **118** telítetlen észter azon sajátos tulajdonságát, hogy bázis hatására a **119** dekonjugált izomerjévé alakítható. A  $\Delta^{15(20)}$ -molekulatípusok megjelenése új kísérletsorozat megindítására ösztönzött bennünket. Az irodalomból ismert néhány példa arra vonatkozóan, hogy a johimbánváz 15(20)-as ditercier kettőskö-

tése, bár erőteljes körülmények között, de hidrogénezhető<sup>+</sup>, miközben kizárólag D/E-cisz anellált származékok keletkeznek:



Reális reményünk volt így arra, hogy 118-ból kiindulva allo- és epiallojohimbánvázas  $\beta$ -ketoésztereket szintetizáljunk, amennyiben az anellációban lévő kettőskötést - lehetőleg enyhébb feltételek mellett - sikerül telítenünk.

A 119 telítetlen észter katalitikus hidrogénezése újabb, az eddigiektől eltérő és bonyolultabb problémákat vetett fel. Mint említettem, maga az észter rendkívül érzékeny, nehezen kezelhető vegyület, ezért attól a lehetőségtől, hogy a kipreparált 119-et hidrogénezzük - a heterogén termékeket eredményező kísérletek alapján - eleve el kellett tekintenünk (l. 14. ábra, A-ut). Jóval kedvezőbb eredményeket kaptunk azonban akkor, ha a redukciót nem 119-ből, hanem enolátjából ( $118^\ominus = 119^\ominus$ ) kiindulva kíséreltük meg, azaz 118 metanolos oldatát bázissal ( $\text{NaOCH}_3$ ) kezeltük, majd a  $119^\ominus$  anion kialakulása után az elegyet katalitikusan hidrogénezttük (l. 14. ábra, B-ut). E módszernél nehézséget jelentett azonban az, hogy a 118  $\rightarrow$  119 izomerizáció csak megfelelő típusu és koncentrációju bázis hatására éri el a kívánt konverziót. Ugyanakkor az előbbi célból kívánatos báziskoncentrációnál még az igen aktív palládium

<sup>+</sup>1. az allojohimbinon(23) szintézise, 31. old.

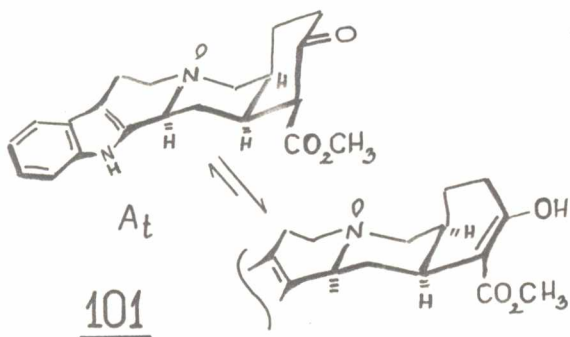




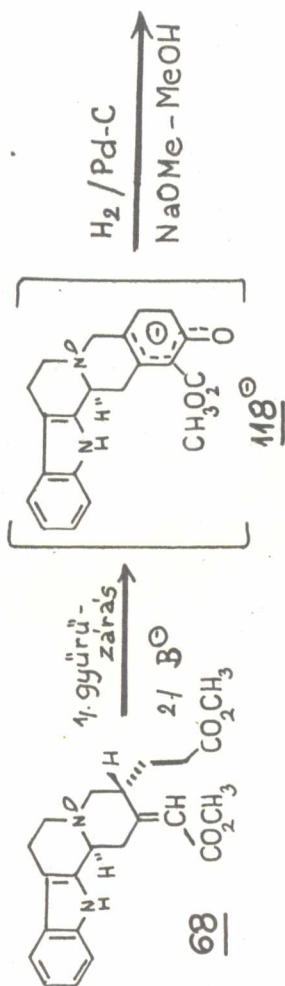
- Ugyancsak a megfelelő epiallo diészterré (70) nyílt fel a csak részlegesen enolizáló epiallojohimbinon(148) egy része is. Az allojohimbinon(101), mint-hogy oldatban tulnyomóan enol, a redukció körülményei között -szerencsés módon- stabil marad.

Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a termékek között jelentős mennyiségben találhatunk két mól hidrogén felvételével keletkező hidroxi-észtereket, annak ellenére, hogy azok a megfelelő  $\beta$ -ketoészterek hasonló redukciójában nem állíthatók elő. Izolálásuk számunkra azért jelentős, mert így olyan alkaloidokhoz (johimbin, 17-epikorinantin, 3-epiallojohimbin) jutottunk, melyek egyéb szintéziseinkben csupán kis mennyiségben keletkeztek.

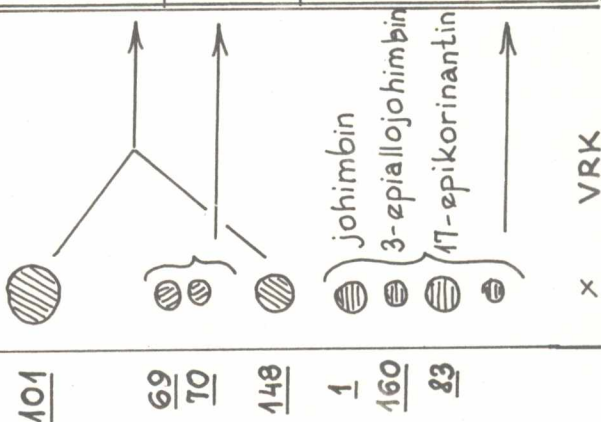
Számtalan paraméter tanulmányozása után sikerült elérnünk, hogy a kívánt D/E-cisz anellált  $\beta$ -ketoészterek (101, 148) mennyiségét maximálisra emeljük, és melléktermékeinket (69,70) csökkentjük. Így 68 gyűrűzárását követően a keletkező 118-at nem preparáljuk ki, hanem közvetlenül, a Dieckmann-kondenzációhoz felhasznált bázis jelenlétében meghidrogénezzük (mennyiségi adatokat lásd a 132.oldalon). A nyomás növelése kedvezően hat, 8-10 at-n (7-8 óra reakcióidővel) mintegy 50%-os termeléssel nyerhető az allojohimbinon(101).



Az allojohimbinon optikailag aktív formáját Albright és Goldmann a természetes alkaloid oxidációjával már korábban előállította<sup>88a</sup>, de tulajdonságairól csupán annyit közölt, hogy szilárd állapotban teljes mértékben



A D/E vázrendszer típusa			
termékek	transz	cisz (allo)	cisz (3-epiallo)
β-KETO- ÉSZTEREK	—	 101	 148
TELITETT DIÉSZTEREK	 69	—	 70
HIDROXI- -ÉSZTEREK	 1  160  83	—	 160 nyomok- ban
		R: CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

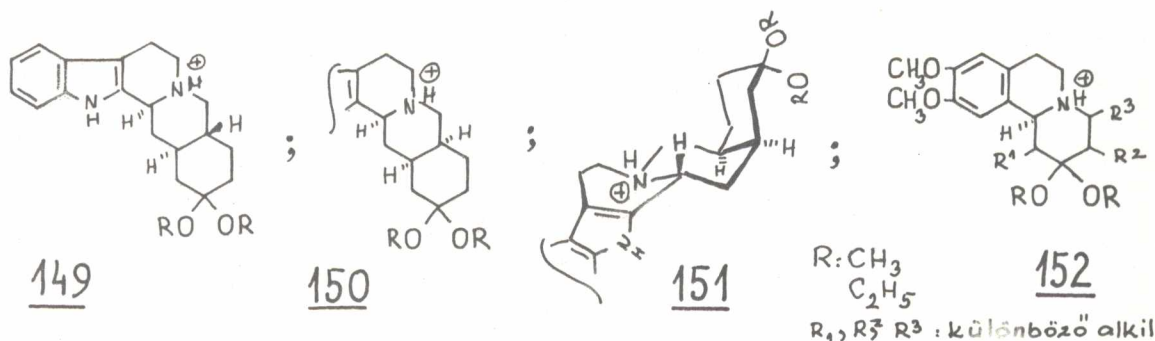


15. ábra

enolizál. Vizsgálataink szerint oldatban - az enolforma mellett - a ketoforma részaránya is jelentős (~50%). 101 szerkezetét tömegspektruma is megerősíti, IR- és NMR-színképek alapján a gyűrűrendszer konformációja a stabilabb At. Az allojohimbinon(101) hidrolizisével az irodalomból már ismert<sup>110</sup> rac. allojohimbonhoz(23) jutottunk.

A hidrogénezés másik főtermékét, az epiallojohimbinont(148) korábban már ismerttettem (l. 67. old.).

Itt emlitem meg, hogy az allojohimbon(23), valamint sztereoisomereinek sói alkoholból ketálként kristályosodnak:



Ez a ketálképzési hajlam hasonló a korábban, a benzo-[a]kinolizinvázis analog ketonoknál (152) megfigyelttel<sup>177</sup>, de míg ott a pozitív nitrogénatom térbeli közelsége folytán fellépő, a téren át ható induktív effektus kézenfekvővé tette a magyarázatot, itt - különösen 151 esetében - a ketál stabilitása meglepő.

A 118 ketoészter bázisos redukciójában nyert hidroxizészter frakció három lényeges komponense a normálvázis joimbin(1) és 17-epikorinantin(83), valamint a D/E-cisz anel-lált 3-epiallojohimbin.<sup>+</sup>

<sup>+</sup>Az izomerek azonosítása - részben - az eltérő uton szintetizált termékekkel való összehasonlítás alapján történt.

A 3-epiallojohimbin részletes ismertetésére az alkaloid szintézisével kapcsolatban visszatérek (l. 97. old.).



A legnagyobb mennyiségben keletkező izomer, a 17-epikorinantin új vegyület, a normálsor napjainkig még nem izolált, negyedik képviselője. Szerkezetének megállapításához NMR-szinképe adta az első támpontot, amelyből -izomerjeinek szinképadatait is figyelembevéve - arra következtethettünk, hogy 83 hidroxilcsoportja ekvatoriális térállású (l. IV. tábl.):

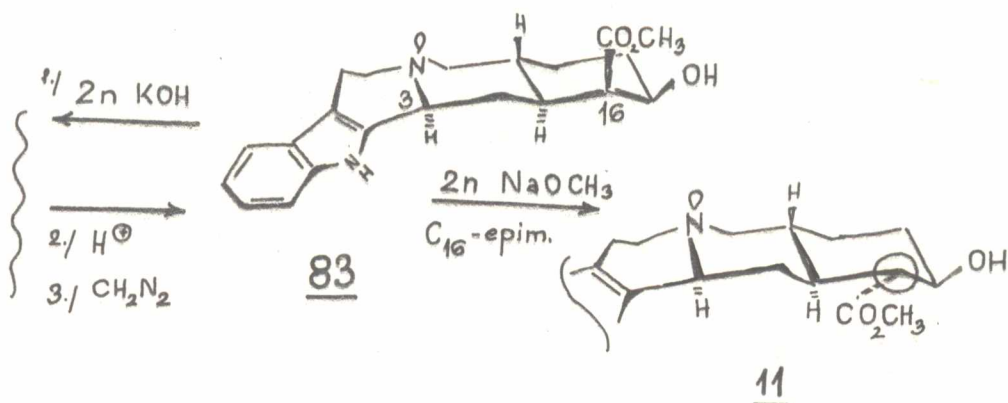
NMR (CDCl<sub>3</sub>; δ; 60MHz)

	C <sub>17</sub> -OH		C <sub>17</sub> -H		C <sub>16</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
	ax.	ekv.	ax.	ekv.	ax.	ekv.
johimbin(1).....	4.55 <sup>a</sup>	-	-	4.20	-	3.80
O-acetil-johimbin.....	-	-	-	5.50	-	3.70
β-johimbin.....	-	4.70 <sup>a</sup>	3.80	-	-	3.85
O-acetil-β-johimbin....	-	-	4.95	-	-	3.80
17-epikorinantin.....	-	4.75 <sup>a</sup>	3.70, 3.65 <sup>a</sup>	-	3.6,	3.45 <sup>a</sup>
O-acetil-17-epi- korinantin.....	-	-	4.75, 4.83 <sup>a</sup>	-	-	3.55 <sup>a</sup>

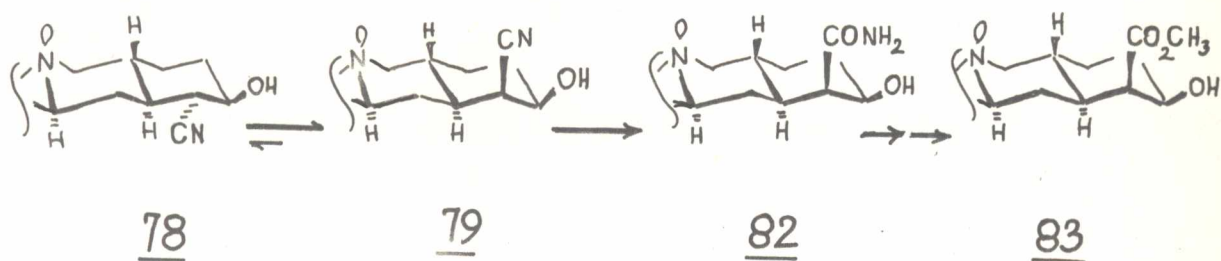
a: DMSO-d<sub>6</sub>

#### IV. táblázat

A döntő bizonyítékokat azonban a kémiai sajátosságok vizsgálata szolgáltatta; 83-at lugos hidrolízis, majd észterezés után változatlanul visszanyertük, de 2n nátrium-metilátban forralva - C<sub>16</sub>-epimerizációval - az ismert térszerkezetű β-johimbinné(11) alakult át:



A 16-os szénatom hasonló körülmények közötti konfiguráció-változását már korábban, az analog szerkezetű 78, 79 hidroxinitrileknél (l. 8. ábra) is tapasztaltuk<sup>124-126</sup>, de míg azoknál ez egyensúlyhoz vezetett (78  $\rightleftharpoons$  79), az észtercsoportot viselő 16-os aszimmetriacentrum epimerizációja egyirányú folyamat (83  $\rightarrow$  11).<sup>+</sup> A 83 észter azonos azzal a vegyülettel, melyet az előző munkánk során már szintetizált<sup>125</sup>, igazolt szerkezetű 82 amidből savas hidrolizissal, majd az azt követő észterezéssel nyertünk:



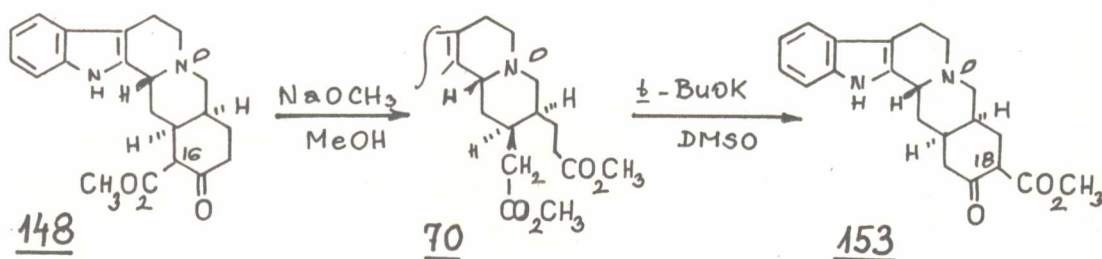
Megemlítem, hogy a 118  $\beta$ -ketoészter bázikus hidrogénezésében izolált hidroxíészterek (johimbin, 17-epikorinantin, 3-epiallojohimbin) a megfelelő johimbinonok hasonló

<sup>+</sup>Hasonló tapasztalatokról számolt be a közelmúltban Brown is az axiális észtercsoportot tartalmazó új alkaloid, az 5-karboxi-korinantin vizsgálatával kapcsolatban<sup>178</sup>.

körülmények között végzett redukciójában nem keletkeznek. Valószínű, hogy jelenlétük 118 enolátjának sajátos adszorpciójával, az enolát hidrogénezésének eltérő<sup>166a</sup>, de általunk részletesen nem tanulmányozott mechanizmusával hozható összefüggésbe.<sup>+</sup>

.....

A 74. oldalon láttuk, hogy a  $\Delta^{15(16)}$ -johimbinon(118) kettőskötését nátrium-metilát jelenlétében telítve, az epiallojohimbinon(148) -részleges retro-Dieckmann kondenzációjában- a 70 epiallo-diészterré nyílt fel. Ha az utóbbit homogénfázisu Dieckmann-gyűrűzárásban ismét ciklizáljuk, kevés epiallojohimbinon(148) mellett főtermékként az alkaloidszintézisre alkalmatlan 153 keletkezett, megerősítve a telített



diészterek kedvezőtlen gyűrűzárási irányára vonatkozó, korábban szerzett tapasztalatainkat (l. 43.old.).

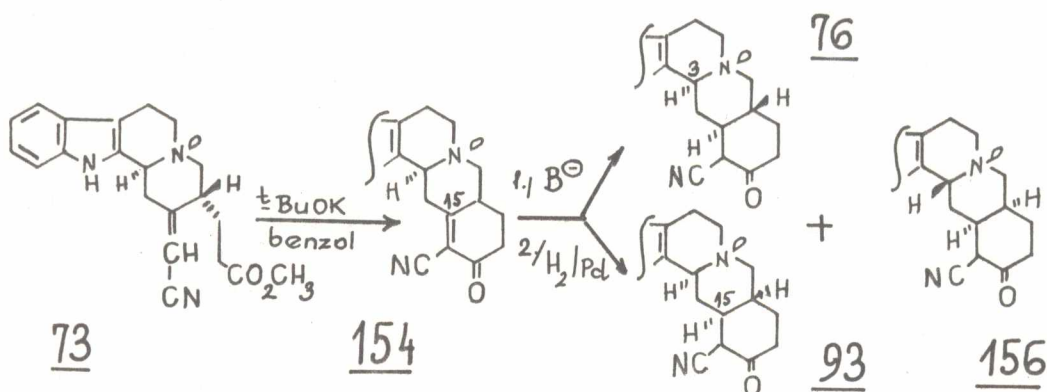
.....

+  $\alpha$ -(Metoxi-karbonil)-  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok (kiterjedten konjugált) anionjának szerkezetére és hidrogénezésére irodalmi adatot nem ismerek. Igen részletesen vizsgált terület azonban ciklikus etilén-ketonok anionjának viselkedése, a kinetikus és termodinamikus, homo- és heteroannuláris anionok 1,2/1,4 cisz ill. transz adszorpciójának részaránya, hidrogénezésük sztereokémiája (pl.  $\Delta^{19}$ -oktalon-2 esetén, irod. 163). Ezen eredmények az általunk vizsgált, bonyolultabb térkémiájú vegyületekre még közelítésben sem vihetők át.



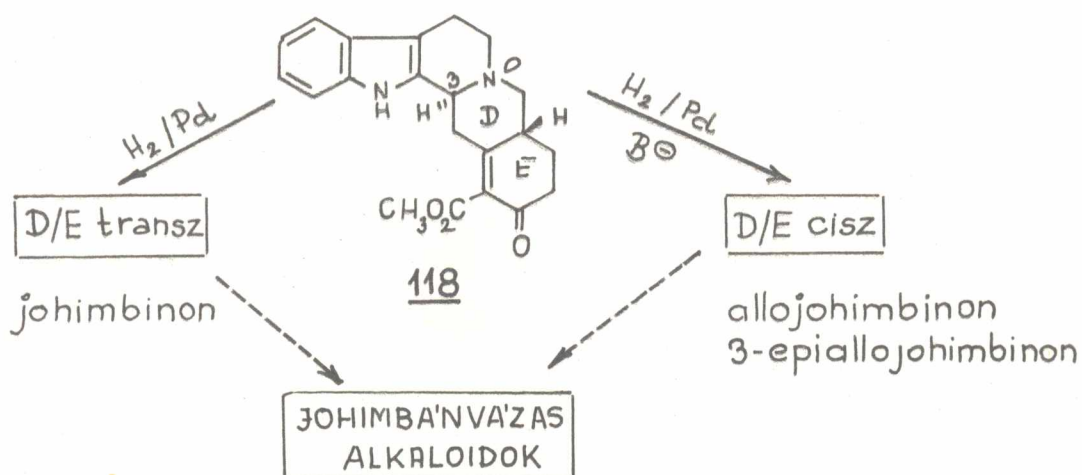
### 2.3. $\alpha,\beta$ -Telitetlen nitrilek gyűrűzárása

Telitetlen vegyületekből kiinduló gyűrűzárásainkat a megfelelő nitril-észterekre is kiterjesztettük, és 90%-os termeléssel nyertük a  $\Delta^{15(16)}$ -johimbinon-nitrilt(154):



A 154 telitetlen nitril bázikus közegben Pd-C katalizátorral végzett redukciója a 76, 93 és 156 sztereoizomer johimbinon-nitrilek (1:6:9) arányu keverékéhez vezetett, melyek frakcionált kristályosítással egymástól jól szétválaszthatók, s így előállításuk a korábbi szintéziseikhez<sup>124-126,136</sup> képest lényegesen egyszerűbbé vált. (A megfelelő johimbin-sztereoizomereknek nitrilekből történő előállításmódját ugyancsak Kutatócsoportunk dolgozta ki, ezt a 8. ábrán láthatjuk, l. 37. old.)

Összefoglalva: A  $\Delta^{15(16)}$ -johimbinon(118) szintetikus felhasználását a 16. ábrán szemléltetem, bemutatva a vegyület sokoldalú alkalmazását:



16. ábra

Egyugyanazon intermedierből kiindulva - csupán a reakció-  
 körülmények változtatásával - a johimbán gyűrűrendszer  
 három sztereokémiai variánsát előállíthatjuk. A D/E-anellá-  
ció ilyen módon történő irányítása az irodalomban eddig  
ismeretlen volt.

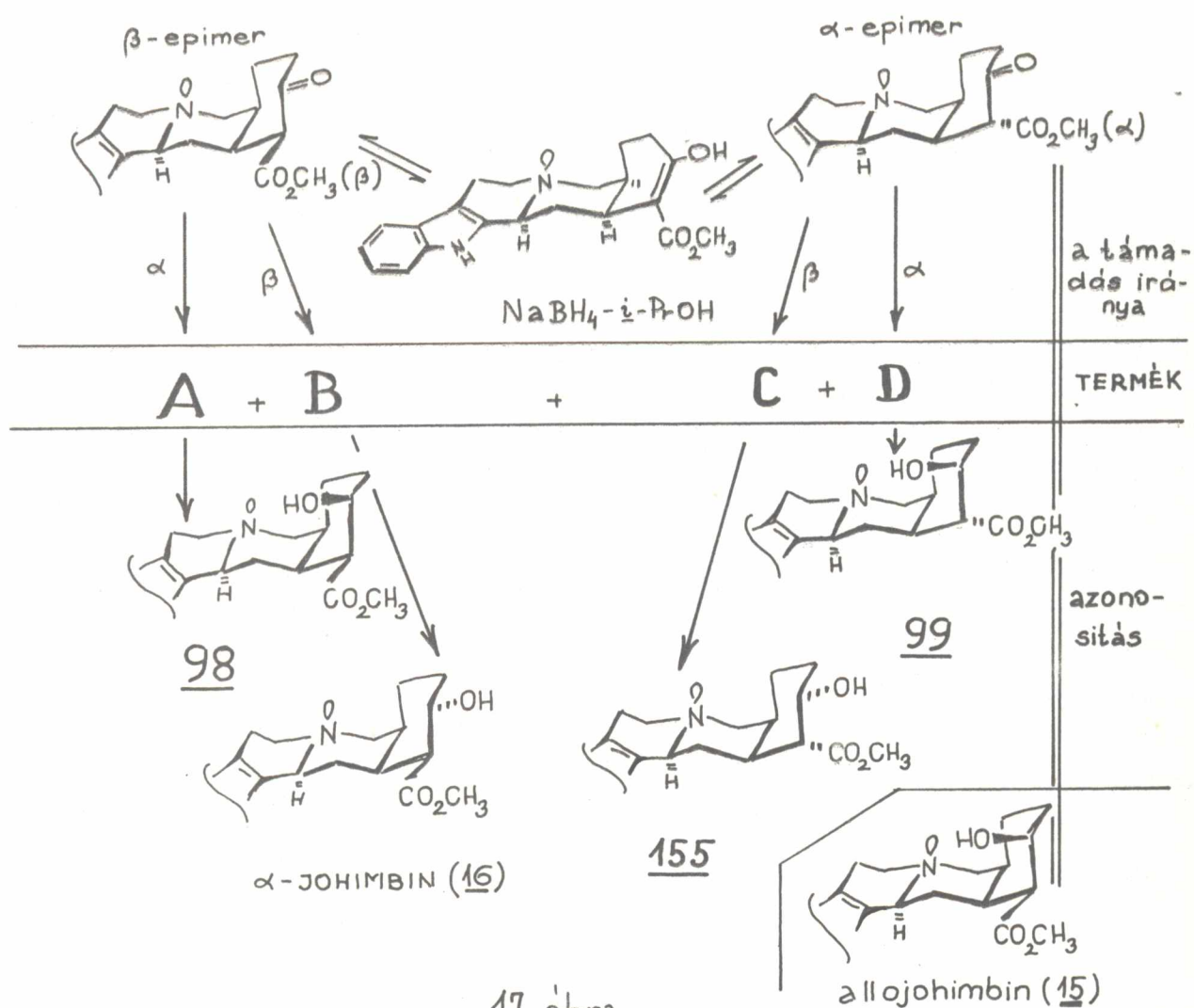
#### 2.4. Az allojohimbin térszerkezeti képletének módosítása

A megfelelő D/E-cisz anellált  $\beta$ -ketoészterek (101, 148) birtokában most már egyetlen lépés választott el bennünket attól, hogy a még nem szintetizált allo- és epiallovázis johimbinalkaloidokat megkapjuk. Erre a célra a fém-hidrides redukció látszott a legalkalmasabbnak. Johimbánvázis vegyületek esetén -saját tapasztalatainkon kívül- semmiféle adatot nem ismerünk arra vonatkozóan, hogyan viselkednek a flexibilis gyűrűrendszerek a redukció körülményei között.

Az allojohimbinon(101) redukcióját izopropil-alkoholos oldatban, nátrium-bór-hidriddel végeztük el. A reakcióelegyből kromatográfiás uton négy hidroxí-észtert különítettünk el, melyek IR- és MS-spektrumuk alapján sztereoizomereknek bizonyultak, azaz csupán a hidroxil- és észtercsoportok térállásában különböztek.<sup>+</sup> Termékeinket a két természetes anyaggal ( $\alpha$ -johimbin, allojohimbin) összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy a redukció főterméke (A) és a legkisebb mennyiségben jelenlévő komponense (D) azonos a korábbi munkánk során<sup>133</sup> eltérő uton szintetizált, igazolt térszerkezetű nem természetes izomerekkel (98, 99, l. a 8. ábrán, 37. old.).

<sup>+</sup> Erősen enolizáló  $\beta$ -ketoészterek szerkezetének és redukció közbeni viselkedésének ismeretében a négy termék keletkezése kézenfekvő. Hach és munkatársai menton- és tujonszármazékok redukcióját tanulmányozva azt tapasztalták, hogy az oxocsoport szomszédságában lévő aszimmetriacentrum a nátrium-bór-hidrid bázicitásának hatására -a redukciót megelőzően- epimerizálódik. Ha az epimerizációs előegyensúly gyorsabb mint maga a redukció, úgy mind a négy elvileg lehetséges sztereoizomer létrejöhet<sup>179</sup>. Hasonló jelenséget korábbi modelljeinken mi is tapasztaltunk.





17. ábra

Az allosor ismert és leggyakrabban előforduló képviselőjével, az  $\alpha$ -johimbinnel(16)a B-alkohol mutatott azonosságot, míg a C-izomer kromatográfiás  $R_F$ -értéke az irodalomban a 15-ös képlettel jelzett allojohimbin retenciós fraktorával egyezett meg (l. 17. ábra).

A természetes mintákkal való összehasonlítás eredménye nagyon meglepett bennünket, mivel azt jelentette, hogy vagy 98 korábbi térszerkezeti hozzárendelése téves, vagy pedig az allojohimbin nem az ismert 15-ös, hanem a 155-ös térképletnek felelne meg (l. 17. ábra).

Az ellentmondás feloldására a birtokunkban lévő négy (az elvileg lehetséges összes) allovázas johimbin-szte-reoizomet (A, B, C, D) részletes térkémi vizsgálatnak vetet-tük alá.

Az izomerek térszerkezetének pontos megállapításá-hoz elsősorban a 16-os és 17-es aszimmetriacentrumok konfi-gurációját kellett meghatároznunk. Flexibilis gyűrűrendsze-rekről lévén szó ehhez először a domináns konformert kell ismernünk. Az IR- és NMR-szinképek egybehangzó adatai sze-rint az A-, B- és C-izomerekben a johimbánváz uralkodó kon-formerje a stabilabb At, ez egyrészt a  $C_3$ -anellációs proton abszorpciójának ( $\delta$ 3.3 körüli) értékéből, másrészt az izome-rek oldat IR-szinképében megfigyelhető, C/D-transz anellá-cióra utaló intenzív Bohlmann-sávokból következik. A D szte-reoizomer az előzőektől eltérően konformerkeverék, kloro-formos oldatában az uralkodó konformer az igen ritkán elő-forduló  $Ac_2$ .

Az NMR-szinképből a hidroxilcsoport relativ térhely-zete is megállapítható (1. V. táblázat). A  $C_{17}$ -es protonra megfigyelt értékekből az adódott, hogy a hidroxilcsoport a A-ban axiális, a B-ben és C-ben ekvatoriális, míg a D-ben - a felvételhez használt oldószertől függően - axiális vagy ekvatoriális:

NMR(CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ , 300 MHz)						IR(piridin)
termék	C <sub>3</sub> -H	C <sub>17</sub> -H		C <sub>16</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		Bohlmann-sávok(cm <sup>-1</sup> )
		ax.	ekv.	ax.	ekv.	
<u>A</u> (98)	3.05	-	4.26	-	3.82	2810, 2760
<u>B</u> (16)	3.15	3.99	-	-	3.84	2805, 2765
<u>C</u>	3.25 <sup>1</sup>	3.80	-	3.78 <sup>1</sup>	-	2805, 2760
<u>D</u> (99)	3.95	3.75	-	-	3.75	nagyon gyenge
	-	-	4.05 <sup>2</sup>	3.60 <sup>2</sup>	-	

<sup>1</sup>60 MHz, <sup>2</sup>DMSO-d<sub>6</sub>

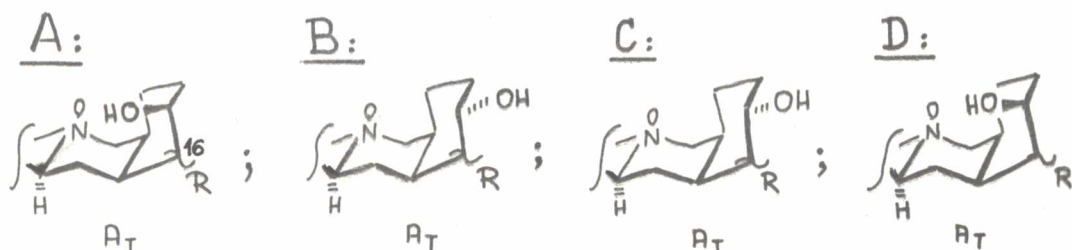
#### V. táblázat

Hogy az aszignáció alapjául szolgáló jelek ténylegesen a 17-es protontól, és nem (esetleg) a közel azonos térerőnél abszorbeáló C<sub>3</sub>-anellációs protontól származnak, azt a megfelelő acetilszármazékok NMR-szinképadatai is alátámasztották.<sup>+</sup> A sztereoizomerek acetilezésének sebessége ugyancsak összhangban van megfigyelt szerkezetükkel.

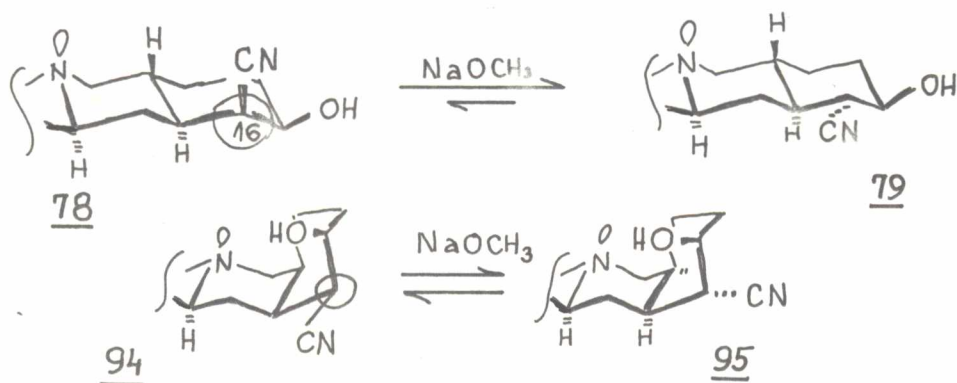
A gyűrűrendszer konformációjának és a hidroxilcso-  
potok relatív térállásának ismeretében most már megadtat-  
tuk a 17-es szénatom konfigurációját is, így a hidroxil-  
csoport az A-izomerben  $\beta$ , a B- és C-alkoholokban  $\alpha$ , míg a  
D-ben ugyancsak  $\beta$ -térállásu.

<sup>+</sup> Az O-acetil-származékokban a C<sub>17</sub>-es proton jele alacsonyabb, de az axiális illetve ekvatoriális térállásra jellemző értékre tolódik el<sup>64,69</sup>. (Lásd még a X.számú összefoglaló táblázatot is a függelékben.)



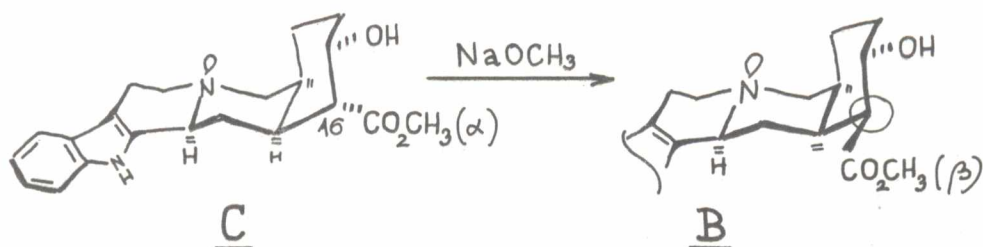


Továbbra is nyitott kérdés maradt azonban a 16-os aszimmetriacentrum konfigurációja. A térszerkezetre, és különösen az észtercsoport térállására vonatkozó további információkat a hidroxí-észterek kémiai viselkedéséből nyerhettünk. Korábbi, normál- és allojohimbánvázás sztereoizomer nitril-alkoholokkal végzett vizsgálatainkból<sup>125,126,133</sup> tudjuk, hogy a C<sub>16</sub>-aszimmetriacentrum gyenge bázis hatására már szobahőfokon epimerizálódik. Tapasztalataink szerint az ilyen körülmények között kiváltott epimerizáció kizárólagosan a C<sub>16</sub>-ot érinti, tehát arra nézve szelektív:

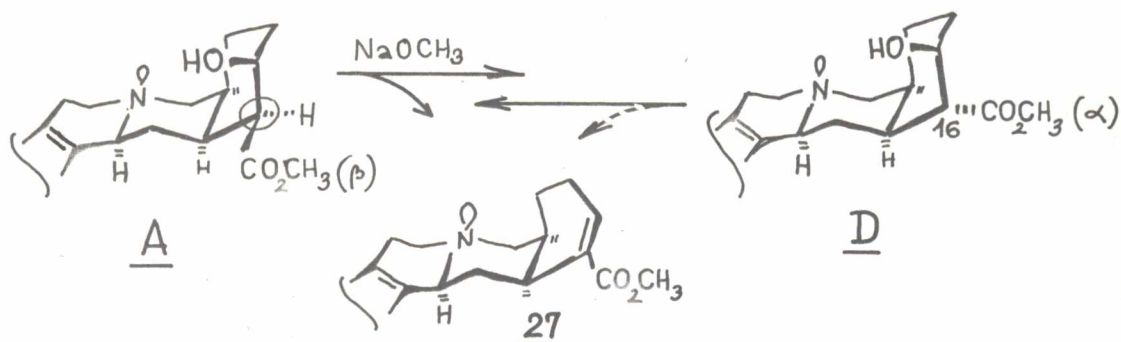


Az említett, tehát a 16-os szénatomra szelektív epimerizációs kísérleteink alapján azt tapasztaltuk, hogy 2n nátrium-metilát oldatban a B-izomer állandó, de a C már szobahőfokon is kvantitatíve B-vé alakul át. Epimerizációjukat elimi-

nációs mellékreakció nem kíséri, így a B- és C-alkoholok - a  $C_{17}$  előzőleg már megállapított, azonos konfigurációjának figyelembevételével -  $C_{16}$ -epimerek:



A másik két izomerre vonatkozóan úgy találtuk, hogy az A-alkohol - egyensúlyi mértékben - D-vé epimerizálódik, és egyidejűleg jelentős  $E_2$ -elimináció is megfigyelhető. Előző vizsgálatainkból azonban tudjuk, hogy a két hidroxil-észterben a  $C_{17}$ -es konfiguráció azonos, és a hidroxilcsoport térállása az A-ban  $\beta(\text{ax.})$ . Az  $E_2$ -elimináció sztereoelektronikus feltételeinek az A = 98 térszerkezet tesz eleget. Azt a tényt, hogy az egyensúly másik oldaláról, a D-izomerből kiindulva szintén tapasztalható elimináció, azzal magyarázhatjuk, hogy a D  $\rightarrow$  A epimerizáció révén létrejött A-alkohol, részben, transz-diaxiális eliminációt szenved:

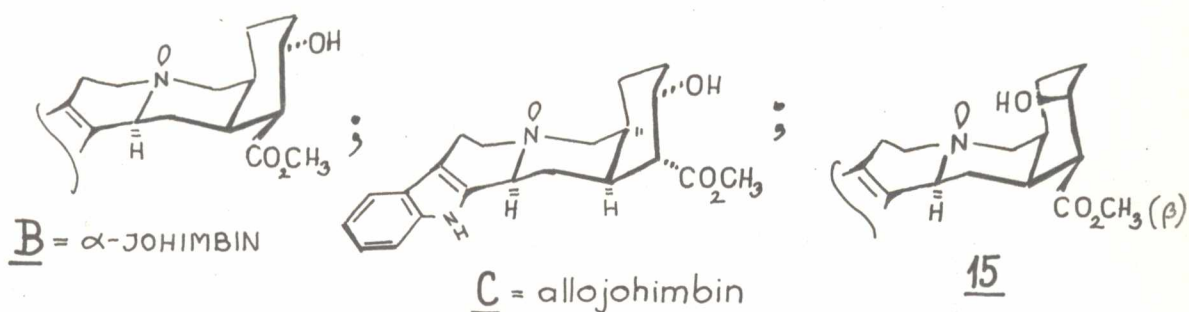


A fentiekből következik, hogy az A- és D-alkoholok ugyancsak  $C_{16}$ -epimerek, és az észtercsoport térállása az A-ban  $\beta(\text{ekv.})$ , míg a D-ben  $\alpha(\text{ax.})$ .

Vizsgálataink alapján tehát a 16-os aszimmetriacentrum konfigurációját is sikerült meghatároznunk, következésképp a 16-on és 17-en szubsztituált allojohimbánváz mind a négy sztereoizomerjének térszerkezete ismertté vált.

A körültekintően meghatározott térképletek birtokában csupán egyetlen feladatunk maradt, a sztereoizomereknek a természetes mintákkal való (ismételt) összehasonlítása, melyet szinképeik (IR, NMR, MS) és kromatográfiás tulajdonságaik egybevetése alapján végeztünk el. Azt tapasztaltuk, hogy a B-alkohol minden tulajdonságában a többszörösen igazolt szerkezetű természetes  $\alpha$ -johimbinnel egyezik meg, tehát annak racém változata, s ez egyben térszerkezeti vizsgálati módszerünk helyességét is igazolta.

A másik ismert természetes anyag, az allojohimbin a C-térszerkezetű izomerrel volt azonos, holott az alkaloidra nem a C-, hanem a két vicinális szubsztituenst  $\beta, \beta$ -térállásban tartalmazó 15 térképlet ismert<sup>1-9</sup>.

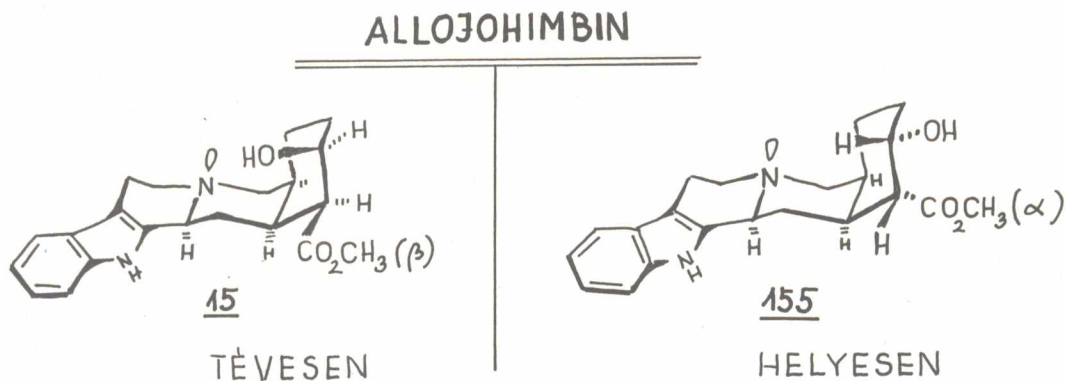


Az irodalmi összeállításban említettem (l. 26. old.), hogy az allojohimbin irodalomban ismert, 15 térszerkezeti képletének felírása Janot és munkatársainak azon megfigyelésén alapult, hogy kálium-(terc-butilát) hatására, benzol forrponjtján a természetes allojohimbin  $\alpha$ -johimbinné alakít-

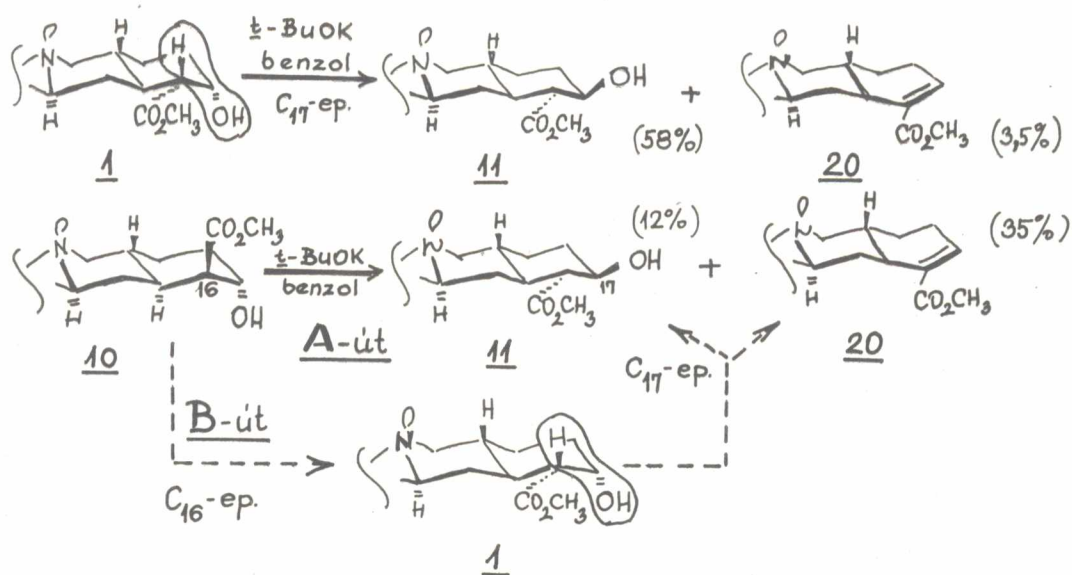


ható<sup>24a</sup>. Minthogy ők ezzel a módszerrel a merevitett normál-  
vázás alkaloidoknál valóban C<sub>17</sub>-epimerizációt váltottak ki  
(pl. johimbin(1) → β-johimbin(11)), az analogia alapján  
a két allovázás alkaloidot is egymás C<sub>17</sub>-epimerjének tekin-  
tették.

Az ismertetett vizsgálatainkból azt a következtetést  
vonhatjuk le, hogy Janot és munkatársainak megállapítása  
az allojohimbin → α-johimbin epimerizáció tényét illetően  
helyes volt, de a levont következtetésük, és az annak alap-  
ján felírt 15 térszerkezeti képlet téves. Kísérleti tapaszt-  
alataink szerint az említett átalakulás kiváltásához szük-  
ségtelen a hidroxilcsoportot kötő szénatom epimerizációjá-  
ra jellemző, erőteljes körülmény, mert az már szobahőfokon  
is végbemegy. Ennek során viszont csak a savasabb hidrogént  
viselő, 16-os szénatom konfigurációjának inverziójáról le-  
het szó. Az alkaloid helyes térképletét a 18. ábrán tüntet-  
tem fel:

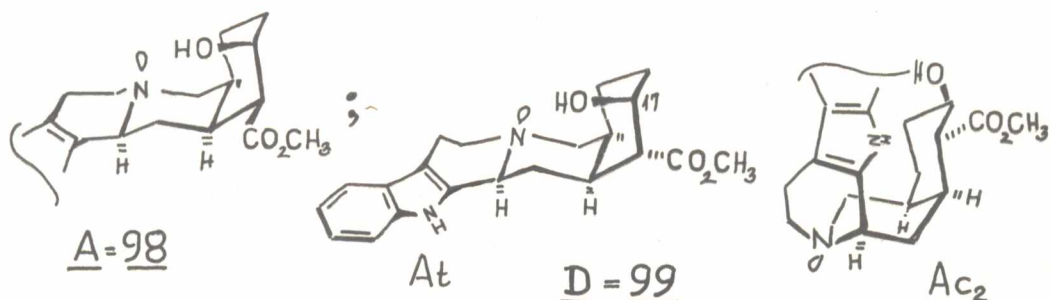


Megemlítem, hogy Janot és munkatársai (a jelzett körülmények  
között) C<sub>16</sub>-epimerizációt is tapasztaltak, de a jelenséget  
figyelmen kívül hagyták<sup>24a</sup>. Epimerizációs kísérleteikben  
ugyanis β-johimbint(11) nemcsak johimbinből(1), hanem korin-  
antinból(10) is előállítottak, amikor is - a C<sub>17</sub>-es mellett -  
a C<sub>16</sub>-os szénatom konfigurációját is invertálják:



Az a tény viszont, hogy reakciójukban a kedvezményezett transz-diaxiális eliminációban keletkező apo-johimbin(20) a főtermék, arra utal, hogy a korinantin(10)  $\rightarrow$   $\beta$ -johimbin(11) epimerizáció (A-út) johimbinen(1) keresztül játszódik le (B-út, C<sub>16</sub>-epimerizáció).

Az allojohimbinon(101) bór-hidrides redukciójának A- és D-jelzésű termékei (1. 83. old.) a korábban már szintetizált<sup>133</sup>, a természetben elő nem forduló 98 és 99 sztereoizomerekkel voltak azonosak. Az allojohimbin valóságos térszerkezetének ismeretében így magyarázatot találtunk arra a kérdésre (1. 40. old.) is, hogy az előző eljárásunkban nyert hidroxi-észter miért nem volt azonos a természetes allojohimbinnel:



Az allojohimbin térképletének módosítása egyuttal a belőle C<sub>3</sub>-epimerizációval előállított<sup>24a</sup> 3-epiallojohimbin(17) térképletének a módosítását is jelenti. Ez utóbbi alkaloidot egy másik - az előzőekben bemutatott eljárás-tól független - szerkezetbizonyító szintézissel is előállítottuk, melyet a következő fejezetben ismertetek.

## 2.5. Epiallovázás johimbin-izomerek független szintézise

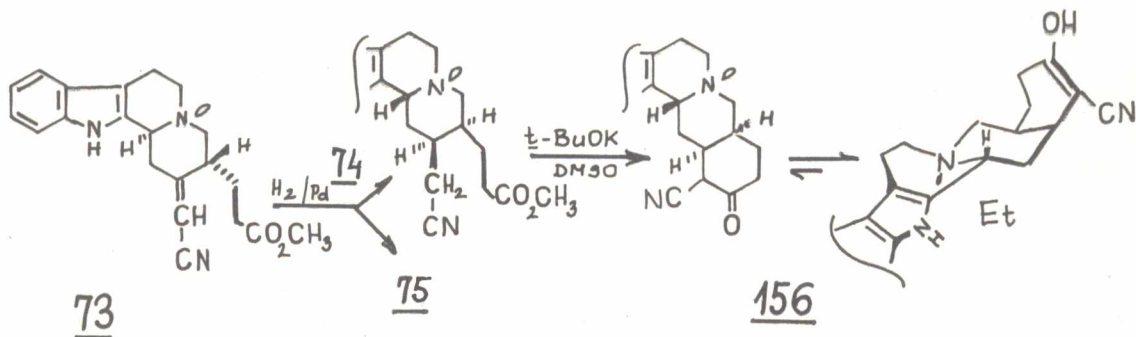
Epiallovázás johimbin-izomerek szintézisére irányuló kísérletekről napjainkban is sokat olvashatunk, de ilyen alkaloidokat ezideig senki sem szintetizált.<sup>+</sup>

A D/E-cisz epiallovázás vegyületek független előállítására a 73 telítetlen nitril-észter katalitikus hidrogénezése során kisebb mennyiségben keletkező 74 (l. 38. old. és a 8. ábra) szintetikus felhasználása látszott a legegyszerűbbnek. Ez utóbbit kálium-(terc-butilát) — DMSO-os módszerrel, kvantitatív termeléssel a 156 pentaciklusos ketonitrillé alakítottuk, mely spektrális adatai alapján

<sup>+</sup>Az allo  $\rightleftharpoons$  epiallo átalakítás lehetőségeit az irodalmi részben ismertettem (l. 23. old.).

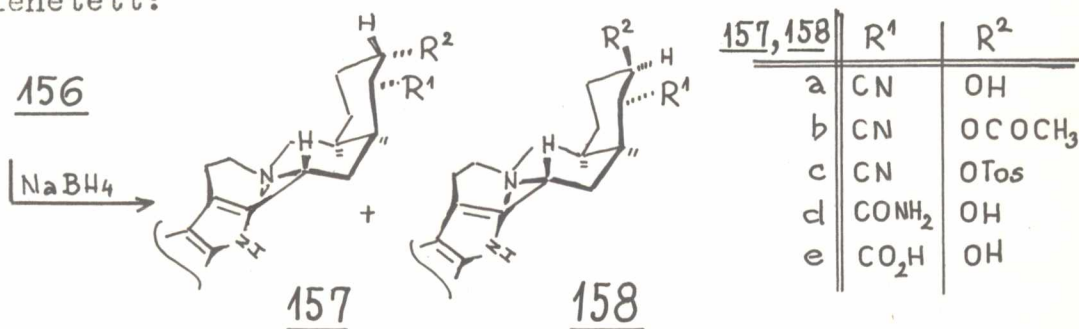


- oldatban és szilárd állapotban egyaránt - túlnyomórészt enolformában létezik, és vázkonformációja egyértelműen a stabilabb Et.



A 159 normálvázazs izomerjénél (76) szerzett korábbi tapasztalataink<sup>125,126</sup> birtokában (ahol a bór-hidrides redukció során három sztereoizomer alkohol keletkezett) érdeklődéssel vártuk, hogy vajon a flexibilis gyűrűrendszerű - az oxocsoport megközelítését tekintve 76-tól lényegesen eltérő - 156 ketonitril hogyan viselkedik nátrium-bór-hidriddel szemben.

Az epiallojohimbinon-nitril(156) redukciójában (metanol/DMSO- $\text{NaBH}_4$ ), 2:3 arányban, két sztereoizomert nyertünk (157a, 158a), további terméket még kimutatni sem lehetett:



Az IR- és NMR-szinképek egybehangzó adatai alapján mindkét alkohol-izomer vázkonformációja Et. Az NMR-szinképből a

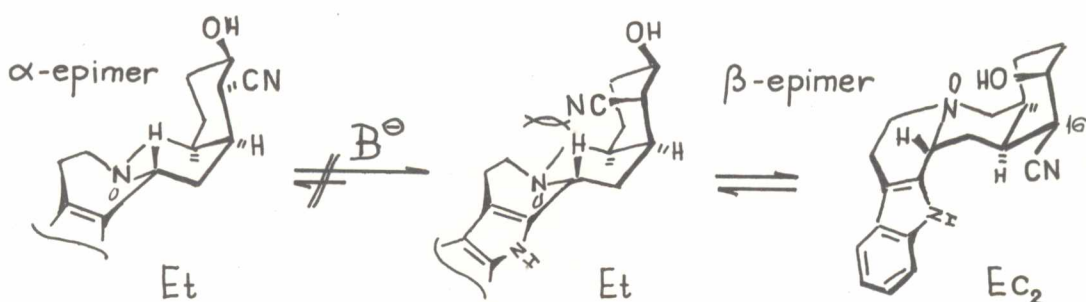
hidroxilcsoportok relatív térhelyzete is leolvasható (I. VI. tábl.), eszerint a C<sub>17</sub>-es hidrogén 157a-ban ekvatoriális, míg 158a-ban axiális helyzetű. A stabil Et-vázkonformáció figyelembevételével így a 17-es aszimmetriacentrum konfigurációját is megadhatjuk; a hidroxilcsoport a 157a alkoholban  $\alpha$ (ax.), míg 158a izomerpárjában  $\beta$ (ekv.) térállású. Az aszignáció helyességét az acilezett származékok (157a, 158a) NMR-adatai (VI. tábl.), MS-fragmentációja (VIII. tábl., 454. old.), valamint O-acetilezésük sebességében tapasztalt különbségek is alátámasztják. A 157a acetilezésének sebessége kisebb mint izomerpárjáé, összhangban<sup>18b</sup> a felírt térszerkezeti különbséggel.

NMR(DMSO-d <sub>6</sub> , $\delta$ , 60 MHz)					IR(piridin)
termék	C <sub>17</sub> -OH		C <sub>17</sub> -H		Bohlmann sávok (cm <sup>-1</sup> )
	ax.	ekv.	ax.	ekv.	
<u>157a</u> .....	5.25.....			4.05	2815, 2775, 2760
<u>157b</u> .....				5.15	2815, 2775
<u>158a</u> .....		5.45.....	3.55.....		2815, 2770
<u>158b</u> .....			4.85.....		2815, 2780

VI. táblázat

A rendelkezésre álló szinképadatokból a 16-os szénatom konfigurációjára - azaz a nitrilcsoport relatív térhelyzetére - nem lehet következtetést levonni, ezért erre vonatkozóan az alkoholok kémiai viselkedéséből igyekeztünk információt nyerni. A normálsorbeli 77 - 79 analogonoktól

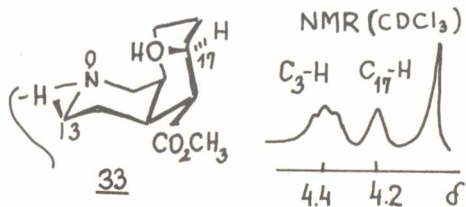
eltérően, a 157a és 158a nitril-alkoholok - vizes, vagy alkoholos nátrium-metilát hatására - a savasabb hidrogént tartalmazó C<sub>16</sub>-on nem epimerizálódnak. A reakció kimaradása a molekulamodellek alapján indokolható, ahol láthatjuk, hogy az  $\alpha$ - és  $\beta$ -epimerek energiatartalmában a nitrilcsoport konformációs energiáját<sup>18a</sup> jóval meghaladó különbség van:



A  $\beta$ -epimer Et-konformerje - térkémi okokból - igen kedvezőtlen lenne, a kölcsönhatás az Ec<sub>2</sub>-konformerben csökken ugyan, de az axiális állásba kerülő indolhelyettesítő a konformer energiatartalmát nagymértékben megnövelné.<sup>+</sup>

A 16-os aszimmetriacentrum epimerizációja még forró nátrium-metilát hatására sem váltható ki, de eliminációs reakció ilyen körülmények között már lejátsszódik és a 157a-ból (OH<sub>ax.</sub>) viszonylag gyorsan (30'), míg 158a-ból lényegesen lassabban de ugyanaz a 159 telítetlen nitril keletkezik.

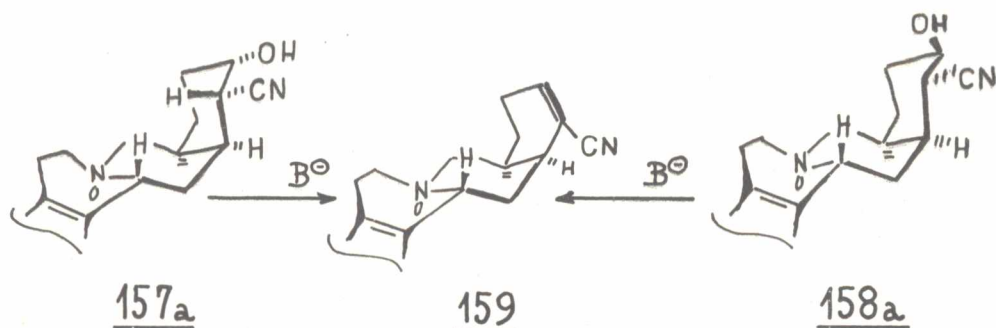
<sup>+</sup> Megemlítem, hogy a 3-epi- $\alpha$ -johimbin(18), melyben a C<sub>16</sub>-észtercsoport  $\beta$ (ekv.)-állásu,



kizárólag az Ec<sub>2</sub>-konformerben létezik (IR-szinkép)<sup>46b-d</sup>.

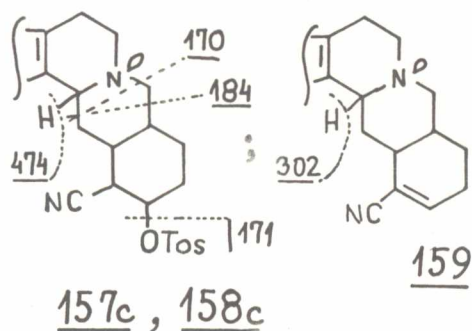
A venantin(33, l. 24. old.) NMR-szinképében a C<sub>3</sub>-anellációs proton  $\delta=4.4$  körüli jele is igen jól aszignálható<sup>73b</sup>.





Az elimináció sebességében mutatkozó különbség a felírt térszerkezetekkel teljes mértékben összhangban van; 157a-ban a  $E_2$ -transz diaxiális elimináció feltételei eleve adottak, míg ennek eléréséhez 158a-nak előbb - egy sebességmeghatározó lépésben epimerizálnia kellene, vagy ami még valószínűbb, a molekula syn-típusú eliminációra kényszerül.

A fenti térszerkezeti megállapításokat a 157a, 158a nitril-alkoholok tozilátjainak (157c, 158c) reakciókészsége<sup>17c</sup> szintén megerősítette; alkoholos nátrium-metilát hatására ezek még a nitril-alkoholoknál is gyorsabban bomlanak, ugyanacsak a 159 telítetlen nitril keletkezése közben. Hasonlóan viselkednek a tömegspektrometriás analízis során is:

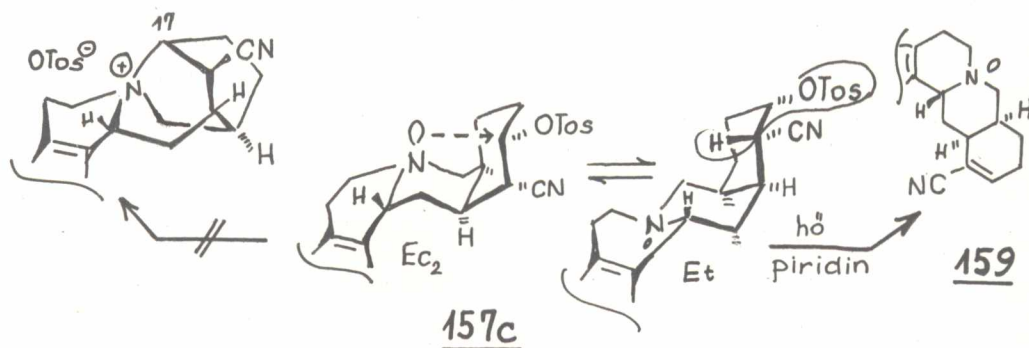


m/e	I %		
	<u>157c</u>	<u>158c</u>	<u>159</u>
475	-	1.4, M <sub>1</sub>	
320	5.0	9.2	
303	90.3, M	94.9 M <sub>2</sub>	100, M
302	100	100	98
221	-	-	3

VII. táblázat

A 157c tozilát - izomerpárjával (158c) szemben - a gőzzé alakítás hőfokán teljes mértékben elbomlik, így spektrumában csupán 159 molekulacsúcsa, ill. annak további fragmentációja észlelhető (l. még VIII. tábl., 154. old.).

Az irodalmi összeállításban említettem (l. 22. old.), hogy a 3-epi- $\alpha$ -johimbin (18) 17-es konfigurációját tozilátjának ciklikus kvaternerezési reakciójában állapították meg. A 157a alkohol - szerkezete alapján - várhatóan hasonlóan viselkedne. Ezzel szemben a 157c tozilát melegítésekor nem intramolekuláris  $S_N1$  kvaternerezés, hanem  $E_2$ -elimináció játszódik le, feltehetően az utóbbi nagyobb sebessége miatt:

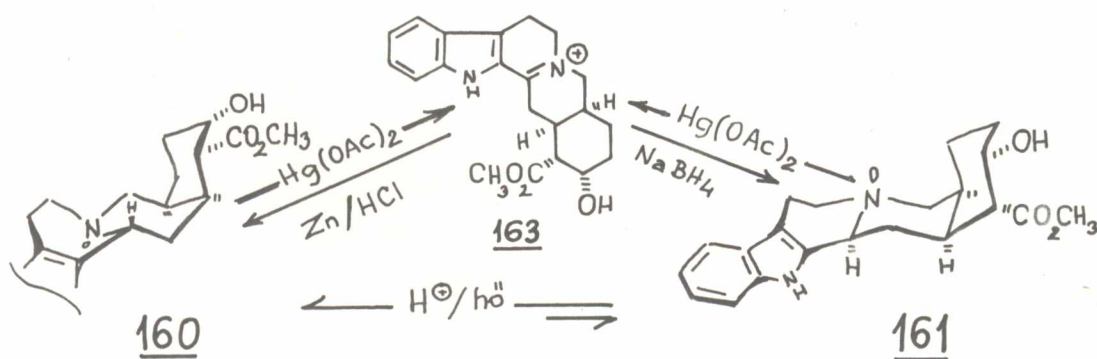


Az egybehangzó spektrális és kémiai adatok alapján kézenfekvő volt az a feltevés, hogy mindkét izomerben a  $C_{16}$ -os nitrilcsoport  $\alpha$ (ekv.)-térfélen kapcsolódik az Et-konformációju epiallojohimbánvázhoz.

Az alkaloidszintézis befejező lépéseként a 157a és 158a alkoholok nitrilcsoportjait észterré alakítottuk. Miután a térbelileg gátolt helyzetű szubsztituens "direkt hidrolizise" itt sem adott eredményt, a normálsorbeli izomerekre kidolgozott kerülő eljárást<sup>125,126</sup> választottuk, azaz először az amidokat (157d, 158d) készítettük el, majd azokat karbonsavvá (157e, 158e) hidrolizáltuk, végül a nyers savat

- tisztítás nélkül - észtereztük. A termékek fokozott oxidáció- és hőérzékenysége gondosan betartott kísérleti feltételeket követelt. A nitril→amid→sav átalakítások során megfigyeltük, hogy a helyettesítőket cisz-kapcsolatban tartalmazó 157a-d izomerek - a hidroxilcsoport szomszédhatására visszavezethetően - gyorsabban reagálnak, mint 158a-d epimerpárjaik. (Hasonló tapasztalatokat szereztünk a normálvázis izomerekkel kapcsolatban is<sup>125,126.</sup>)

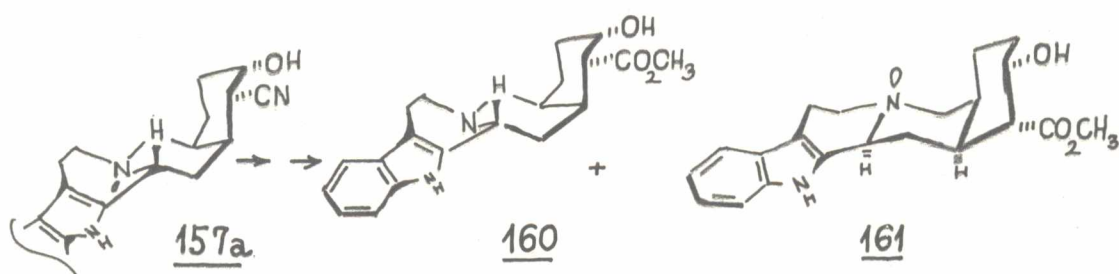
A 157d amid savas hidrolizisét vizsgálva úgy találtuk, hogy azt a C<sub>3</sub>-aszimmetriacentrum epimerizációja kíséri, így a savkeverék észterezése után, a 160 epiallovázis izomer mellett, kismennyiségű allo-észter (161) is elkülöníthető volt (160/161 arány 3:1). Kísérleteink szerint a termékek C<sub>3</sub>-epimerek, mivel az epimerizációra használatos módszerekkel (l. 23. old.) - a 163 intermediereken keresztül - egymással kölcsönösen átalakíthatók. Az epiallovázis 160 egy nagyságrenddel lassabban oxidálódik mint az allovázis 161, s ez összhangban van a két izomer gyűrűrendszerre (=C<sub>3</sub> konfigurációra) megállapított értékekkel.



Kémiai viselkedésükből nyert információk alapján a 157a nitrilből szintetizált két hidroxi-észter térszerkezetét az



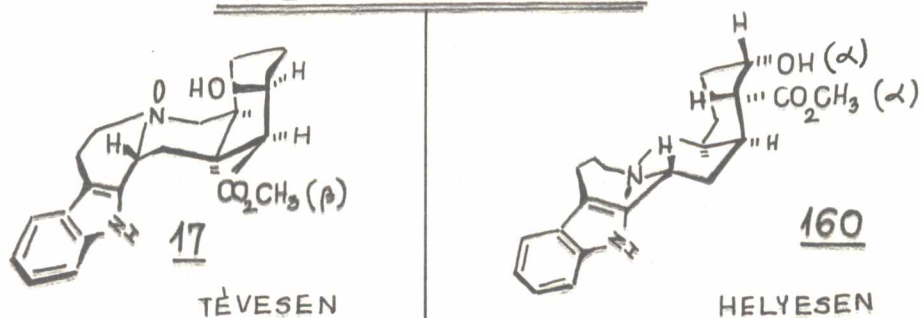
alábbi térképletekkel tüntetjük fel:



Az előző fejezetben részletesen ismertettem az allojohimbin térszerkezeti képletének módosítását eredményező vizsgálatainkat. Amennyiben megállapításunk helyes volt, úgy a független uton szintetizált és több oldalról megerősített térszerkezetű **161-nek azonosnak kell lennie** a **155** hidroxí-észterrel (l. 89. old.), valamint a természetes allojohimbinnel. Az anyagok gondos összeállítása (IR, NMR, MS,  $R_F$ -érték) feltevésünket mindenben igazolta, az allojohimbin térszerkezetét valóban a **161=155** térképlet tükrözi helyesen.

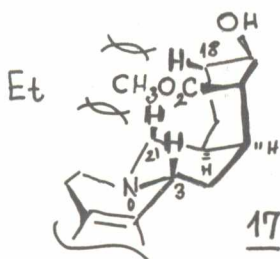
Megállapításunk egyuttal azt is jelenti, hogy a **157d** amid savas hidrolizise és az észterezés után nagyobb százalékban kapott termék a **3-epiallojohimbin(160)**, melynek korábbi térszerkezeti képlete - az allojohimbinéhez hasonlóan - szintén korrekcióra szorul. A téves kiindulópont (l. 16. old.) alapján felírt **17** helyett az alkaloid valóságos térszerkezeti viszonyait a **160** térábra tükrözi helyesen:

### 3-EPIALLOJOHIMBIN



19. ábra

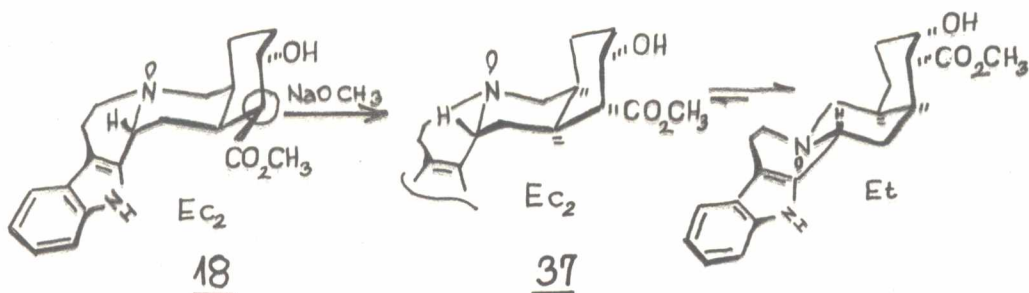
Az irodalomban korábban feltüntetett 17 térszerkezetet az is valószínűtlenné teszi, hogy Janot és munkatársai által közölt IR-szinkép<sup>24a</sup> szerint (is) az alkaloid alapvázkonformerje Et (Bohlmann-sávok jelenléte). A 17 képlet által megjelölt konfigurációviszonyok ( $\beta;\beta$ ) esetén ilyen kedvezőtlen formációt nem is tudnánk feltételezni, mert a  $\beta$ -térfelel kapcsolódó axiális észtercsoport és a  $C_3$ -,  $C_{18}$ - és  $C_{21}$ -hidrogének szterikus kölcsönhatása az Et-konformer energiatartalmát igen megnövelné.



A korábban jelzett konfigurációviszonyok (17) esetén tehát csak az  $Ec_2$ -konformerrel számolhatnánk (l. 4. ábra, 7. old.), amit viszont a Bohlmann-sávok jelenléte (IR) és a  $C_3$ -anellációs proton hiánya (NMR) egyértelműen kizár.

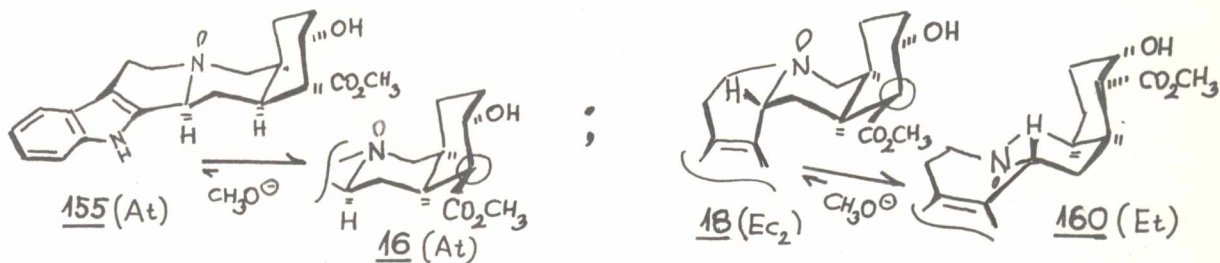
A 3-epiallojohimbin térszerkezetére vonatkozó megállapításaink helyességét egy irodalmi adat alapján, függetlenül is sikerült bizonyítanunk.

Weisenborn már 1957-ben utalt arra, hogy a 3-epi- $\alpha$ -johimbin(18) 16-os szénatomja nátrium-metilát hatására epimerizálódik, és az u.n. "3-epi-16-epi- $\alpha$ -johimbin"(37) keletkezik<sup>98b</sup>. Az epimerizáció mozgatóereje az az energianyereség, ami a  $C_2$ -indol-helyettesítő axiális  $\rightarrow$  ekvatoriális állásba kerülésével adódik (és amely kompenzálja az  $OH_{ekv.} \rightarrow OH_{ax.}$  konformációváltozásból adódó veszteséget<sup>18a</sup> is):



A 37 epimert azóta sem vizsgálta senki és nem hasonlította össze a 3-epiallojohimbinnel. Amennyiben az utóbbira levezetett 160 térszerkezeti képletünk helyes, úgy a Weisenborn-féle "3-epi-16-epi- $\alpha$ -johimbinnek" (37) egyeznie kell a 160-as termékünkkel. Kísérleteink ezt igazolták is, a 3-epi- $\alpha$ -johimbinből (18) nátrium-metilátos  $\text{C}_{16}$ -epimerizációval nyert hidroxi-észter (37)<sup>78b</sup> spektrális és kromatográfiás tulajdonságai ( $R_F$ -érték) teljes mértékben megegyeztek a szintetikus uton előállított epiallojohimbinével (160). Ezáltal a 3-epiallojohimbinre vonatkozó térszerkezeti módosításunk újabb bizonyítást nyert.

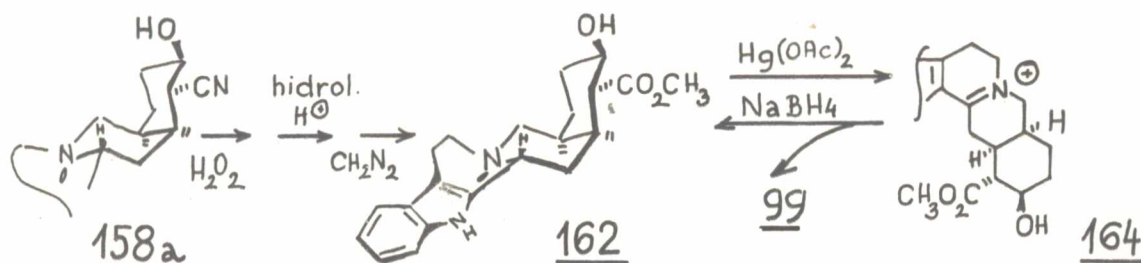
Érdekességgként megemlítem, hogy míg az allojohimbin (155)  $\rightarrow$   $\alpha$ -johimbin  $\text{C}_{16}$ -epimerizáció teljes mértékben az utóbbi javára tolódik el (l. 87. old.), addig az epiallovázis izomerek-nél az epimerizáció iránya megfordul, és a 3-epi- $\alpha$ -johimbin (18) alakítható át 3-epiallojohimbinné (160):



A 158d savamidból - az előzőekkel analóg módon - egy eddig ismeretlen epiallovázis sztereoizomerhez (162) jutottunk, mely annyira állandónak bizonyult, hogy tömény hidro-



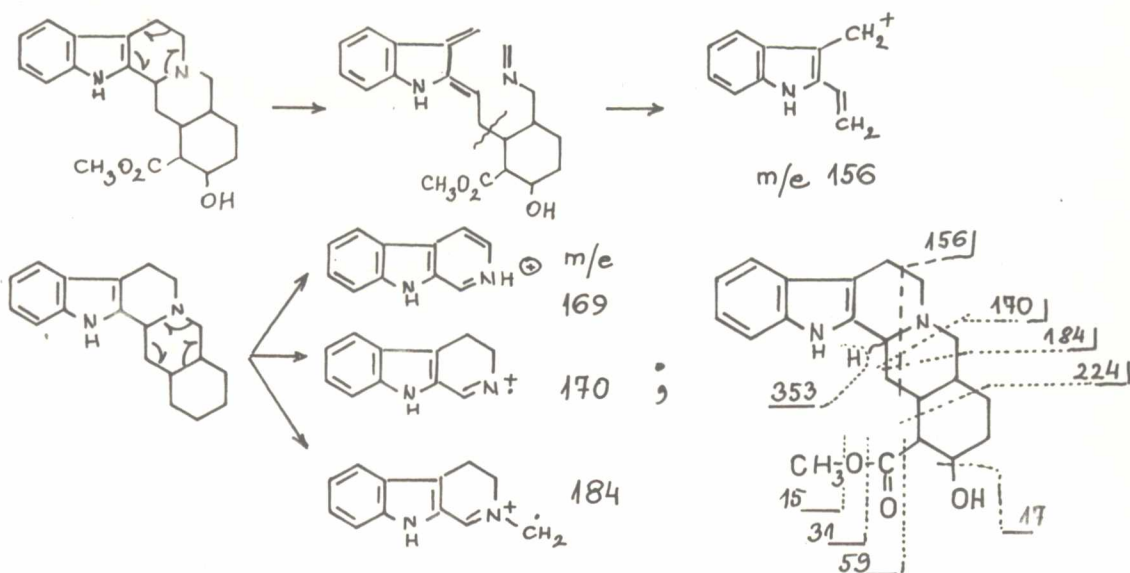
gén-bromiddal vagy jégecettel történő huzamosabb forralásnál sem epimerizálódott, sőt a belőle nyert 164 immóniumsóból, bórhidrides redukció után - kevés allovázas 99 mellett - gyakorlatilag visszanyerhető:



A térszerkezet ismeretében ez várható is, hiszen a 162 észterrel szemben 99 igen labilis vegyület, akár az Ac<sub>2</sub><sup>-</sup>, akár az At-konformerjét vesszük figyelembe (l. 7. old.), azaz képződése mindenképpen kedvezőtlen. A természetben elő nem forduló 162 izomert 3-epi-17-epi-allojohimbinnek neveztük el.

.....

Végezetül a johimbin-izomerek tömegspektrométerben lejátszódó, jellemző fragmentációját mutatom be (lásd még a 146. oldalt is).



20. ábra

A megvizsgált összes sztereoizomer bomlása annyira hasonló volt, hogy - amint arra az irodalom is utal<sup>96</sup> - a fragmensek jellegében és intenzitásában mutatkozó csekély különbség térkémiái következtetések levonására nem ad elég támpontot.

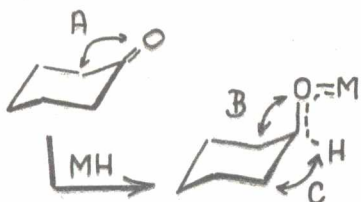
Összefoglalóan: Elsőként szintetizáltuk az allojohimbint (155), az  $\alpha$ -johimbint(16) és a 3-epiallojohimbint(160). Ezen tulmenően egy epiallo- és két allovázis, a növényvilágból napjainkig még nem izolált johimbin-izomert (162, 98, 99) is előállítottunk. Szerkezetbizonyító szintézissel igazoltuk azt az álláspontunkat, miszerint az allojohimbin korábbi térszerkezetének feltüntetése (15) téves, meghatároztuk az allo- és 3-epiallojohimbin helyes térszerkezetét (155, 160). Szintézisünkkel az összes allo- és epiallovázis johimbin-izomert hozzáférhetővé tettük, mivel az allojohimbin  $\rightarrow$   $\alpha$ -johimbin, ill.  $\alpha$ -johimbin  $\rightarrow$  3-epi- $\alpha$ -johimbin átalakítás már ismert.

## 2.6. Sztereoizomer johimbinonok redukciója. Áttekintés.

Ciklohexanonok fém-hidrides redukciójában megmutatókozó határozott sztereokémiai kontroll a szerves kémia már igen régóta vizsgált, de napjainkig sem tökéletesen tisztázott kérdése<sup>17b, 180-182</sup>.

A redukció sztérikus lefolyását magyarázva Dauben, Fonken és Noyce még 1956-ban bevezették a "sztérikus megközelítési"

(C) és a "termékkifejlődési kontroll" (B-A) fogalmát<sup>183, +</sup>.



A: kölcsönhatás a kiinduló ke-  
tonban  
B: -II- az O..M átmeneti  
állapotban

A támadó ágens és a szubsztrátum közötti - az átmeneti állapotban fel-  
lépő - szterikus kölcsönhatásnak a szerepét azóta sem vonták kétségbe, de időről-időre kételyek merültek fel a "termékkifejlődési kontrollal" kapcsolatban<sup>185</sup>. A kérdés még napjainkban sem zárult le, de ahhoz a határozott konkluzióhoz vezetett, hogy ciklohexanonok fémhidrides redukciójában elegendő csupán a "szterikus megközelítés" fogalma is<sup>180</sup>. Ugyanakkor a szterikus viszonyok kialakításában fontos szerepet játszó C<sub>2</sub>-, C<sub>6</sub>(ax.)-hidrogéneket<sup>185-187</sup>, poláros csoportok dipol-dipol kölcsönhatását, esetleges komplexképzést<sup>188</sup>, ill. a flexibilis forma létezését és redukálhatóságát<sup>189, 190</sup> is figyelembe kell vennünk. Különösen vonatkozik ez 2-szubsztituált ciklohexanonokra<sup>191</sup>, ahol az előnyösebb (ax.) támadási irány részaránya a karbonilcsoport körüli térbeli gátlás növekedésével csökkenhet (vagy meg is fordulhat). A redukciót megelőző epimerizáció a kérdést még bonyolíthatja<sup>119, 181</sup>.

Johimbánvázas sztereoizomer  $\beta$ -ketoészterek redukciójának összefoglalásával a sztereokémiai szempontból is érdekes vegyületcsoport viselkedéséről kívánok kvalitatív képet adni.<sup>++</sup>

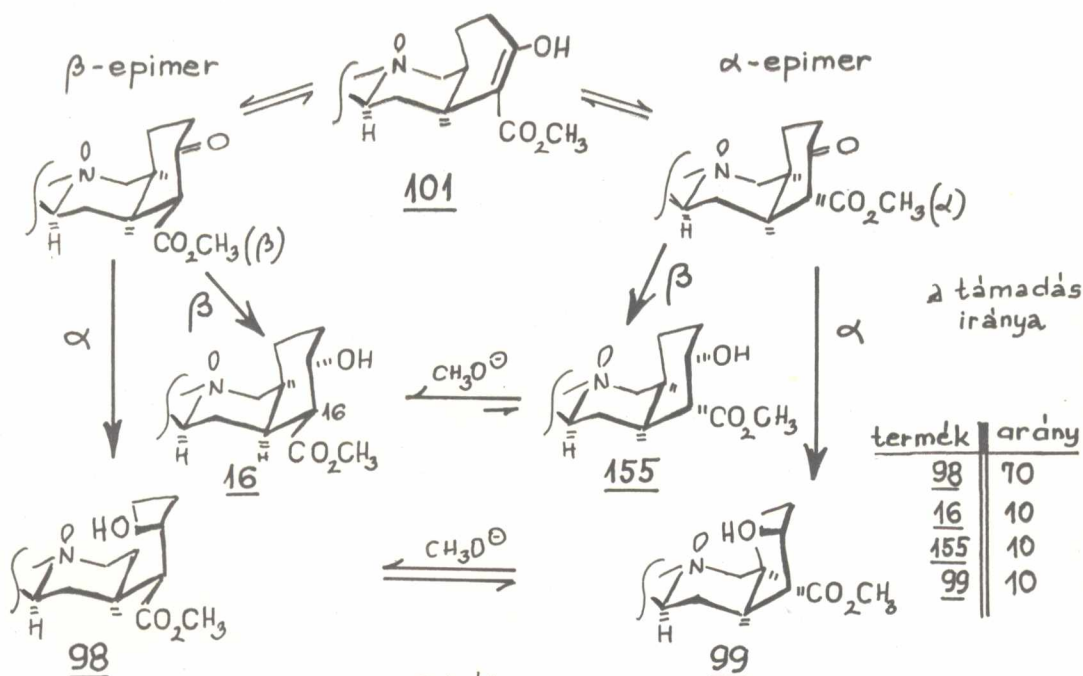
Allojohimbinon(101): a két epimer ketoészter közül a  $\beta$  van tulsulyban, a kedvezőbb  $\alpha$ -támadási irány következtében 98 keletkezik a legnagyobb mennyiségben. A  $\beta$ -oldali támadás erő-

<sup>+</sup> Az előbbi később Brown és Deck javaslatára "szterikus feszültségi"-, míg az utóbbit "termékstabilitási kontroll"-nak is nevezik<sup>184</sup>.

<sup>++</sup> Feltételeztük: az enolformák nem redukálódnak; a redukció átmeneti állapota minden esetben "reaktánszerű"; a redukáló ágens a BH<sub>4</sub><sup>-</sup> anion (metanolban).

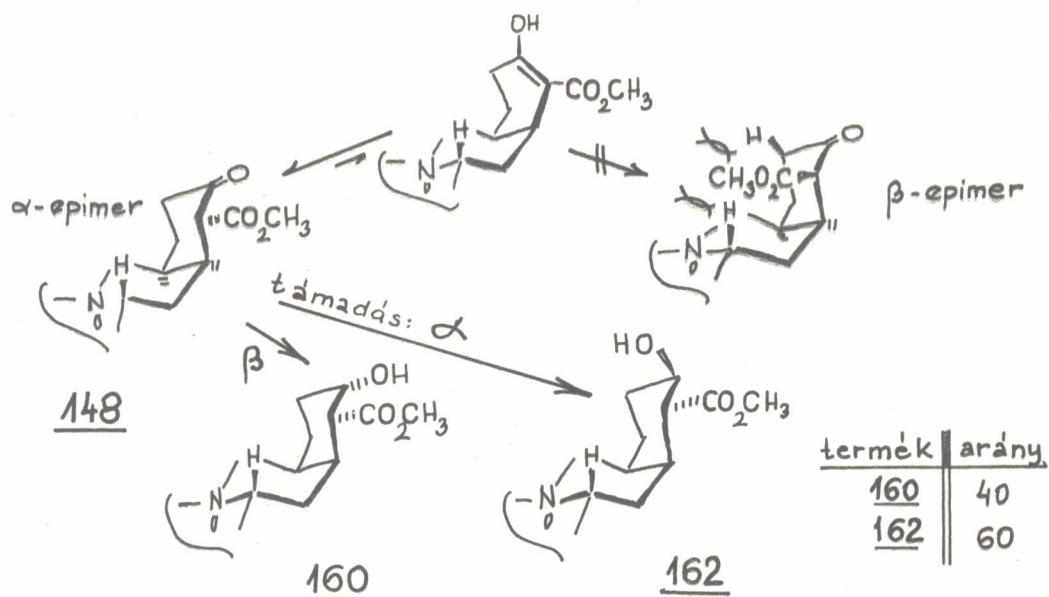


sen gátolt, de a kis térigényű  $\text{BH}_4$  anion számára nem jelent akadályt, így a redukciótermékek között 16 és 99 is megtalálható. A jelzett (és könnyen végbemenő)  $\text{C}_{16}$ -epimerizáció következtében a sztereoizomerek mennyiségi aránya az alkalmazott reakciókörülményektől (oldószer, idő, l. kis. rész 144. old.) függ.



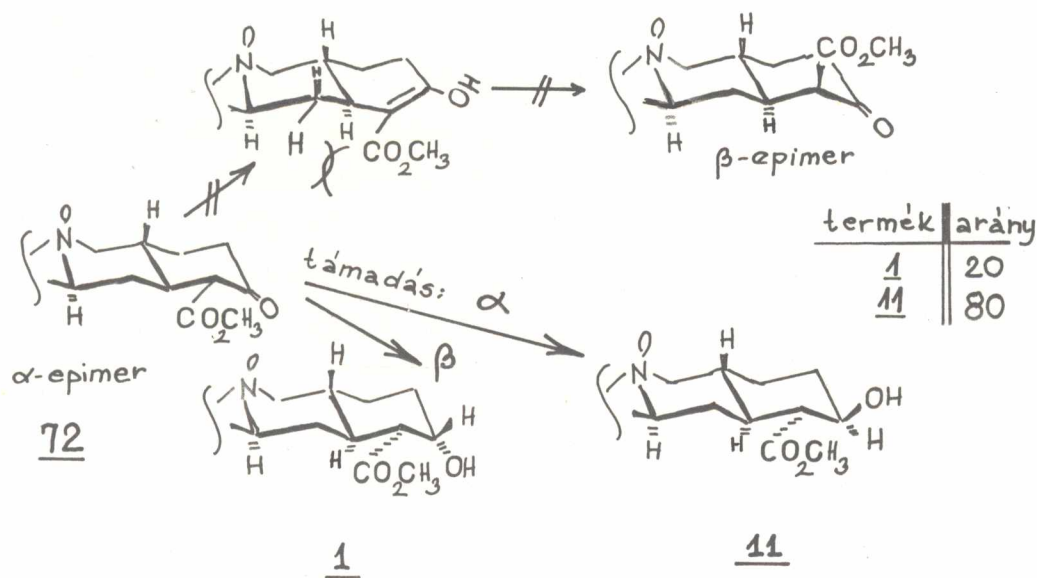
21. ábra

Az epiallojohimbinonnál(148) a  $\beta$ -epimer ketoészterrel - térkémi okokból - nem kell számolnunk. Az utóbbi redukciójából származó izomerek - tapasztalataink szerint - valóban nem képződnek. Az  $\alpha/\beta$  támadási irány közel azonosan kedvezményezett, amit az epimerek részaránya is jól szemléltet:



22. ábra

A normálvázás johimbinon(72) - peri effektus miatt - nem enolizál, így a β-epimer a redukcióban nem játszik szerepet. A tapasztalt termékösszetételből arra következtethetünk, hogy a β-oldali támadás szterikus akadályja lényegesen nagyobb:



23. ábra

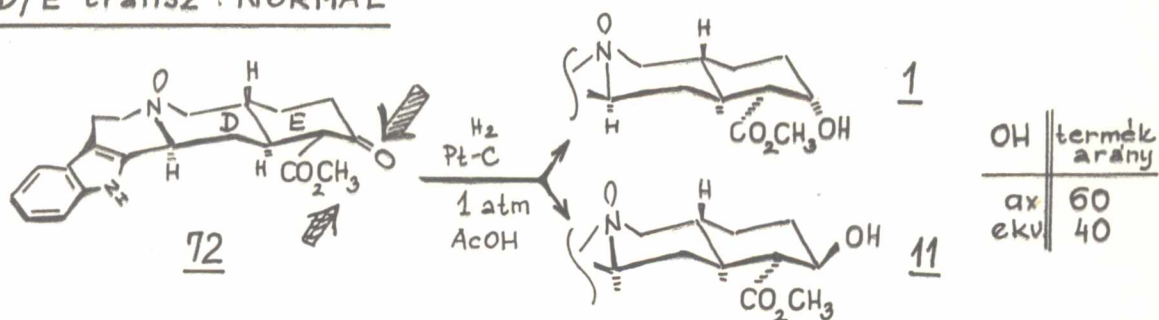
A példákból láthatjuk, hogy amennyiben az oxocsoport szomszédságában aszimmetriacentrum van, a redukciót megelőzően két  $C_{16}$ -epimer keton jöhet létre, hacsak az epimerizációt valamilyen szerkezeti tényező meg nem akadályozza (pl. 72 és 148 esetében). Ez utóbbiaktól eltekintve a redukcióban általában kettőnél több alkohol keletkezik, melyek között a  $C_{16}$ -epimerek mindig jelen vannak. Az alkohol-izomerek részarányát a  $C_{16}$ -os szubsztituens döntően befolyásolja (lásd még a 8. ábrát és a 125, 126, 136 irodalmakat).

Sztereoizomer johimbinonok (72, 101, 148) katalitikus (Pt-C) redukciója sajátos képet mutatott (lásd 24. ábra). Úgy találtuk, hogy az allojohimbinon(101) a normálvázas 72-től és az epiallovázás 148-től eltérően viselkedik. 101 redukciója -a ketoforma kis egyensúlyi koncentrációja miatt- igen lassú, és kizárólag a hidroxilcsoportot  $\beta(ax.)$ -állásban tartalmazó, nem természetes izomerekhez (98, 99) vezetett. Ugyanakkor a másik, térbelileg kevésbé gátolt D/E-cisz ketoészter, az epiallojohimbinon(148) redukciójában főtermékként epiallojohimbint(160) kaptunk, míg a D/E-transz vázas johimbinonból(72) az 1 és 11 alkoholok 6:4 arányban keletkeztek. Valószínű, hogy az említett különbség a sztereoizomer johimbinonok eltérő konfigurációs viszonyaiból adódó kemisorpciós differenciára vezethető vissza. A katalitikus redukciók eredményét a 24. ábrán (106. old.) foglaltam össze.

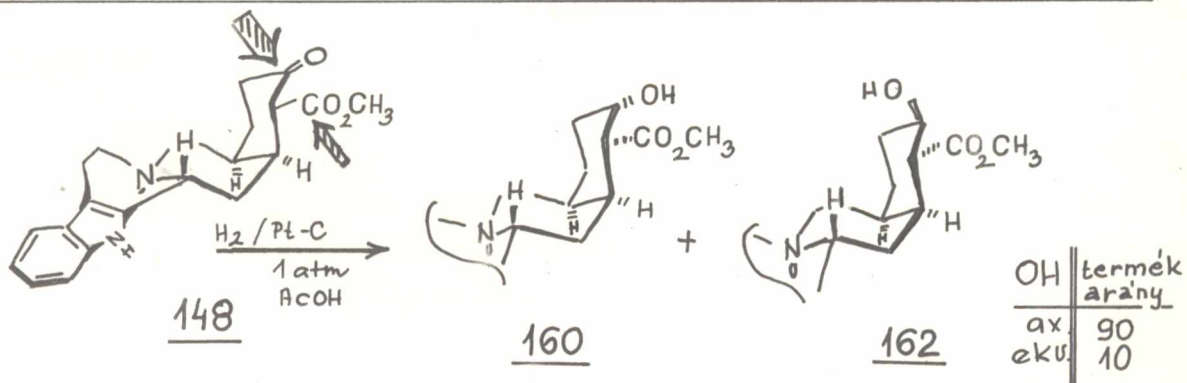
A flexibilis vázu alkaloidok szintézisében szerzett sztereo-kémiai tapasztalataink a további alkaloidkémiai munkánkban hasznos segítséget jelentenek.



D/E transz : NORMA'L



D/E cisz : ALLO



D/E cisz : 3-EPIALLO

24. ábra

.....

### 3. fejezet

#### Kísérleti rész

##### Általános megjegyzések

1./ A leírt anyagok többségükben, különösen a telítetlen vegyületek, fény- és oxidációérzékenyek, ezért a kísérleteket általában argon, vagy nagy tisztaságú nitrogén-atmoszférában végeztük.

2./ A reakciók feldolgozása: a vizes oldatokat  $p_H$  8.5-9-nél extraháltuk. Az egyesített extraktumot telített nátrium-klorid oldattal, majd vízzel mostuk, impregnált szűrőpapíron<sup>+</sup> átszűrve, illetőleg magnézium-szulfáttal szárítottuk. A bepárlásokat védőgáz-atmoszférában végeztük.

3./ A vízmentes közegben végzett reakcióknál gondosan abszolútizált oldószereket alkalmaztunk.

4./ Kromatográfia: az analitikai kimutatásokhoz (VRK) Kieselgel G (Merck) adszorbenst és 37x70 mm-es inaktív mikrolapokat használtunk, melyeket jóddal vagy Dragendorff-reagenssel hivatunk elő. A kifejlesztést esetenként kétszeri futtatással végeztük [jelölése: pl.  $CHCl_3/MeOH$  (5:0.5)2x]. A preparatív elválasztásoknál (PRK) Kieselgel PF<sub>254+366</sub> (Merck) adszorbenst alkalmaztunk (1 mm-es rétegvastagságban, 20x20 mm-es lapokon). Az előíratokban csak az ettől eltérő körülményeket tüntettem fel.

---

<sup>+</sup> Whatman No 1 PS Phase Separating Paper

5./ A kísérleti részben irodalomként idézett korábbi munkáinkról a függelékben található közleményekből tájékozódhatunk.

6./ A kísérleti részben az alábbi rövidítések szerepelnek:

AcOH.....ecetsav	absol. ....abszolút
Ac <sub>2</sub> O.....ecetsav-anhidrid	ax. ....axiális
DMF.....dimetil-formamid	ekv. ....ekvatoriális
DMSO.....dimetil-szulfoxid	ekviv. ....ekvivalens
Et <sub>2</sub> O.....dietil-éter	szubl. ....szublimált
EtOH.....etil-alkohol	term. ....természetes
Hex.....hexán	PRK.....preparatív rétegkromatográfia
MeOH.....metil-alkohol	
Me <sub>2</sub> CO....aceton	VRK.....vékonyréteg-kromatográfia
MeCOEt...etil-metil-keton	
PÉ.....petroléter/fp.40-60°	
PhH.....benzol	
THF.....tetrahidrofurán	
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> G..analitikai alumínium-oxid adszorbens	
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> PF <sub>254+366</sub> ...preparatív alumínium-oxid adszorbens	

7./ A szinképeket az alábbi készülékeken vettük fel:

UV: Unicam SP 700,

IR: Spektromom 2000, Perkin Elmer 421, UR-20,

NMR: Perkin Elmer R 12 (60 MHz, TMS belső standard,  $\delta$ -értékek),

MS: AEI 902 (70 eV).

Az előíratokban található Sp.1, Sp.2 stb. jelzések a szinképgyűjtemény sorszáma utalnak.

8./ Az előíratok sorrendje: a 2./ fejezet gondolatmenetéhez igazodik, az alábbi beosztásban:



3.1. <u>Telitetlen-telített vegyes észterek Dieckmann-kon-</u> <u>denzációja</u>	old.
A 15,16-dehidrojohimbánváz szintézise.....	110
Modellkísérletek I. Sztereoizomer benzo[a]kinolizin- vázas telitetlen-telített vegyes észterek Dieckmann- -kondenzációja.....	118
Modellkísérletek II. Báziskatalizált $E \rightleftharpoons Z$ izo- merizáció.....	123
3.2. <u>A D/E-gyűrűanelláció irányítása</u>	
A johimbinon(72) és 3-epiallojohimbinon(148) elő- állítása.....	124
A rövidített johimbinszintézis.....	127
118 redukciója fém-hidriddel.....	128
118 katalitikus hidrogénezése nátrium-metilát je- lenlétében, az allojohimbinon(101) előállítása....	131
A 17-epikorinantin előállítása.....	137
3.3. <u>Gyűrűzárás telitetlen nitrilekkel</u> .....	139
3.4. <u>Az allojohimbin térszerkezeti képletének módo-</u> <u>sítása</u> .....	140
C <sub>16</sub> -epimerizációs kísérletek.....	147
3.5. <u>Epiallovázás johimbin-izomerek független szinté-</u> <u>zise</u> .....	150
Konfiguratív korreláció az epiallo/allovázás jo- himbin-izomerek között. Oxidációs-redukciós vizs- gálatok.....	159
C <sub>3</sub> -epimerizációs vizsgálatok.....	162
3.6. <u>Sztereoizomer johimbinonok redukciója</u>	
Nátrium-bór-hidrides redukciók.....	163
Katalitikus redukciók.....	164

3.1. Telitetlen-telített vegyes észterek Dieckmann-kon-  
denzációja. A 15,16-dehidrojojobimánváz szintézise.

1./ 15,16-Dehidrojojobinon(118), 15,20-dehidrojojobinon(119)  
és metil-(17-oxo-15,20-dehidro-18-jojobimánkarboxilát(120)

8.0 g (20.8 mmol) 68 diészter absz. THF-ban (250 ml) készült oldatához szobahőfokon, 10-15 perc alatt 1.0 g (41.6 mmol, 2.4 g 50%-os, előzőleg hexánnal mosott) nátrium-hidridet adunk. A reakcióelegyet 1.5 órán át szobahőfokon kevertetjük (argon áram, nedvesség és fény kizárása), a reakció lefutását VRK-n követjük (benzol:metanol (5:0.5),  $R_F$  68>119>118). A nátrium-hidrid feleslegét 1-2 ml metanollal elbontjuk, az oldatot éterrel (800 ml) hígítjuk, majd 3 ml jégecetet tartalmazó jeges vízre (50 ml) öntjük. Az éteres fázisból vizes mosás (3x15 ml), szárítás és bepárlás után 6.15 g terméket kapunk. A vizes anyalugot és mosofolyadékot kloroformmal (5x20 ml) extraháljuk, utóbbiból további 0.50 g anyagot nyerünk. Nyers-termelés 6.65 g (91%).

Tisztítás: a fenti nyersterméket 5.0 ml hideg metanollal eldörzsöljük, a kivált kristályokat jeges hűtés (30 perc) után leszivatjuk, metanol/éter/petroléter (1:1:1) elegyével (3 ml) mossuk. Így 4.58 g (63%) kromatográfiásan tiszta 118-at nyerhetünk, op. 188-189°C. A benzol/éterből átkristályosított minta 194-195°C-on olvad (szárítás: vac./P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/fp. xilol, 10<sup>h</sup>).

$C_{21}H_{22}N_2O_3$  (350.4), Szám. C 71.97 H 6.32 N 7.99

Tal. C 71.91 H 6.52 N 7.90

Mólsúly; Szám. 350.1630, Tal. 350.1621 (MS)

IR(KBr): 3380,3340(NH), 2810,2780(Bohlmann sávok) 1720,  
1700,1775( $CO_2CH_3$ , CO), 1640(C=C), 1270,1145/cm  
( $\nu_{as}$ ,  $\nu_sCOC$ ),

IR( $CHCl_3$ ): 3480(NH), 2820,2780(Bohlmann sávok), 1735( $CO_2CH_3$ )  
1685( $CO_{konj.}$ ), 1635/cm( $C=C_{konj.}$ )..... Sp.1a

UV(MeOH):  $\lambda_{max}(\log \epsilon)$  226(4.63), 274(3.96), 280(3.98),  
290nm(3.88),

UV(0.1 n  $NaOCH_3$ ): 226(4.60), 268(4.14), 280(4.10), 290nm(4.0),

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$ =8.2(s,1,NH), 7.4-7.0(m,4,aromás H), 3.95  
(s,3, $CO_2CH_3$ ),

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =10.85, 7.4-6.8, 3.75

MS(70 eV): m/e(%) 350(100, $M^+$ ), 349(72), 335(33), 319(26),  
318(30), 317(38), 291(21), 262(10), 261(10), 184(25),  
183(70), 182(91), 170(40), 169(68).

Az éter/etanol/kloroform (8:2:1) elegyből kristályosított  
118 egy mól krist. etanolt tartalmaz, op. 188-189°C.

IR(KBr): 3570,3380,3340,3265(OH,NH), 1730( $CO_2CH_3$ ), 1665  
( $CO_{konj.}$ ), 1630/cm( $C=C_{konj.}$ ) .....Sp.1b,1c.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$ =8.45(s,1,NH), 7.4-7.0(m,4,aromás H), 3.95  
(s,3, $CO_2CH_3$ ), 3.5, 1.25(kv,2, t,3, etanol).

Ha nyersterméket absz. DMF-ből (háromszoros menny.) kristá-  
lyositjuk, úgy sárga kristályokban az egy mól krist. DMF-t  
tartalmazó 118.DMF válik ki, op. 188°C.

A 118-ketoészter Fe(III)-kloriddal nem ad színreakciót.

118.HCl: 0.10 g nyersterméket 2 ml diklórmétán/metanol (1:1)  
elegyben oldunk, majd az oldathoz sósavval telített absz.  
étert csepegtetünk. Szintelen kristályokat nyerünk, melyet  
éterrel mosunk (90 mg, op. 238-240°C(bp.)).



IR(KBr): 1740( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1690( $\text{CO}_{\text{konj.}}$ ), 1640/ $\text{cm}(\text{C}=\text{C})$ .  
 UV(etanol):  $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$  227(4.66), 271(3.97), 280(3.96),  
 288nm(3.88).

A gyűrűzárás nyerstermékének oszlopkromatográfiás tisztítása:

Adsorbens: szilikagél 0.05-0.2mm, kloroform/éter (1:1) elegyében; oldás, felvitel:  $\text{CHCl}_3$ ; kifejlesztés:  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1);

VRK:  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $R_F$  120>119>118, ill.  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  (5:0.5:0.1),  
 $R_F$  118>120>119.

1.0 g nyerstermékből:

termék	mg	%	oldószer		
			$\text{CHCl}_3$	$\text{Et}_2\text{O}$	MeOH
<u>120</u> ...	20.	2.2	..50.....	50...	-
<u>119</u> ...	150.	16.5	.....	100...	-
<u>118</u> ...	580.	64.0	.....	99....	1
				99....	5

119: amorf sárga anyag, op. 125-130°C(bp.), fényérzékeny, állás közben bomlik.

IR(KBr): 3350-3150(NH), 1735( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1710(CO), 1660,1620, 1580/ $\text{cm}$ (jellegzetes, változó intenzitású sávok),

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3470(NH), 2815,2770(Bohlmann sávok), 1730( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1710(CO), 1660,1620,1580/ $\text{cm}$ ,.....Sp.2a,2b.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$ =8.25(s,1,NH), 7.5-7.0(m,4,aromás H), 3.80, 3.75, 3.63(s, 0.99, 0.87, 1.12,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), ....Sp.3.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta=10.85(\text{s}, 1, \text{NH})$ ,  $7.5-6.9(\text{m}, 4, \text{aromás H})$ ,  
 $3.75, 3.6(\text{s}, 3, \text{CO}_2\text{CH}_3)$ ,

A 119 ketoészter Fe(III)-kloriddal zöldes-fekete színreakciót ad.

119.HCl:

UV(etanol):  $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$  225(4.63), 271(3.95), 280(3.94),  
288nm(3.88).

.....

120: szintelen, alkoholban nehezen oldódó kristályok, op.  
210-211°C(etanolból).

IR(KBr): 3400(NH), 3250(OH, NH), 2810, 2770(Bohlmann sávok),  
1740, 1720( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , CO, gyenge), 1660( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ konj.),  
1625/cm(C=C),

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta=12.0(\text{s}, 1, \text{OH})$ ,  $10.7(\text{s}, 1, \text{NH})$ ,  $7.4-6.9(\text{m}, 4, \text{aromás H})$ ,  $3.75(\text{s}, 3, \text{CO}_2\text{CH}_3)$ ,

MS(70 eV): m/e(%) 350(53,  $\text{M}^+$ ), 349(14), 318(25), 316(22),  
291(2.2), 290(2.0), 289(3.3), 170(100), 169(58).

A 120 ketoészter Fe(III)-kloriddal intenzív lila színreakciót ad.

.....

## 2./ 15,16-Dehidrojoimbon(47)

1.0 g (2.8 mmol) 118-at 25%-os kálium-hidroxidban (5 ml)  
2 órán át refluxáltatunk, a kristályosan kivált 47-et  
leszivatjuk, vízzel, majd etanollal mossuk. A nyersterméket  
(0.30 g 37%) ismételt etanolos átkristályosítással tisztítjuk,  
op. 244-245°C (száritás: vac./ $\text{P}_2\text{O}_5$ /xilol fp.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (292.4), Szám. C 78.05 H 6.90 N 9.58

Tal. C 78.15 H 6.94 N 9.26

IR(KBr): 3330(NH), 1660(CO<sub>konj.</sub>), 1625/cm(C=C),  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.9(s,1,NH), 7.5-6.9(m,4,aromás H),  
5.8(s,1, C<sub>16</sub>-H).

.....

3./ Johimbon(19)

60 mg 47-et 15 ml jégecetben 10 mg "Platinum black" katalizátorral (Koch-Light) hidrogénezünk, a reakciót VRK-n követjük (1 mól H<sub>2</sub> kb. 30', VRK: PhH/Et<sub>2</sub>O/MeOH (5:5:0.1), R<sub>F</sub> 47 > 19 > 25). A katalizátor leszűrése és az oldószer bepárlása után kapott izomerkeveréket (19+25) preparatív réteglapon(PRK) tisztítjuk, így 40 mg (66%) 19-et nyerünk, op. 263-264°C. A termék az általunk korábban<sup>125</sup> előállított anyaggal azonos.

.....

4./ Johimbon-hidroklorid (17,17-dimetoxi-johimbán-hidroklorid, 149)

A 19 keton absz. metanolban készült szuszpenzióját absz. Et<sub>2</sub>O/HCl-val gyengén megsavanyítjuk, a jeges hűtés (~12<sup>h</sup>) után kivált kristályokat leszivatjuk, absz.éterrel mossuk. Op. 250-252°C

[C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]Cl (376.9), Szám. C 66.91 H 7.75 N 7.43  
Tal. C 66.54 H 7.61 N 7.65

IR(KBr): 1100, 1080, 1040/cm(OCH<sub>3</sub>). .....Sp.4.

.....

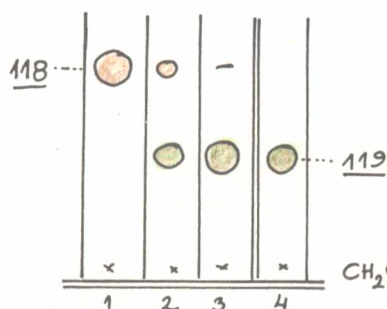
5./ 15,20-Dehidrojohimbinon(119) előállítása 118-ból

1.0g (2.86 mmol) 118 absz.DMSO-ban készült oldatát (13 ml) 3.2 g (28.6 mmol, 10 ekviv.) szubl.kálium-(terc-butiláttal) 48



órán át szobahőfokon állni hagyjuk (argon alatt, fénytől védve), majd 43 ml 2 n jeges sósav-oldatra öntjük. A  $pH$ -t vizes ammónia-oldattal 8-ra állítjuk, a kivált anyagot leszivatjuk, jeges vízzel mossuk (0.70 g). A vizes anyalugot kloroformmal extrahálva és a bepárlási maradékot kevés vízzel eldörzsölve további 0.15 g anyagot nyerhetünk. Nyerstermelés: 0.85 g (85%) kromatográfiásan tiszta 119 (VRK:  $CH_2Cl_2/MeOH/AcOH$  (5:0.5:0.1),  $R_F$  118>119). A termék levegő- és fényérzékeny, állás közben bomlik, emiatt kristályosítással ill. kromatográfiás uton nehezen tisztítható.

A fenti uton nyert 119 ketoészter minden tulajdonságában (IR, NMR, VRK, op.(bp.)) azonos a 68 diészter gyűrűzárásában izolált anyaggal l. 442. old.



- 1./ 118 oldata MeOH-ban
- 2./ 118 " ln NaOMe-ban, azonnal
- 3./ 118 " " , 10' múlva

- 4./ 119 oldata { MeOH-ban  
ln NaOMe-ban

$CH_2Cl_2/MeOH/AcOH$  (5:0.5:0.1)

.....

#### 6./ 15,20-Dehidrojozimbon(133)

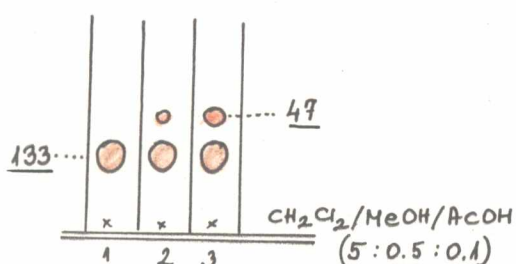
1.0 g (2.8 mmol) 118-at 20 ml 4 n sósav-oldattal 4 órán át refluxáltatunk. Lehülés után az oldatból 0.67 g (73%) sósavas só kristályosodik, mely 47 és 133 (2:1) arányu keveréke. A sóból nyert bázist (0.54 g, 66%) metanollal (1.5 ml) eldörzsölve 0.23 g (28%) 47-et nyerünk. Az anyalugból - bepárlás, majd PRK-s tisztítás után ( $CHCl_3/MeOH/AcOH$  (100:100:2),  $R_F$  47>133) - 0.10 g (12%) 133-at kapunk, mely kloroform/pet-

roléterből átkristályosítva 210°C-on olvad (bp.).

IR(KBr): 3330(NH), 1710(CO),

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=8.1(s,1,NH), 7.6-7.0(m,4,aromás H).

A 133 keton nem állandó, állás közben - oldatban és szilárd állapotban egyaránt - részben 47-té alakul át.



1./ izomermentes 133 jégecetes oldata, oldás után azonnal

2./ u.a., 1/2 óra múlva

3./ u.a., 2-3 " "

.....

7./ Metil-(17-hidroxi-15,20-dehidro-16-johimbánkarboxilát)  
(134ab)

0.10 g 119-et metanolban (30 ml) 0.10 g Pt-C katalizátorral (10%-os, Merck) hidrogénezünk, a redukciót VRK-n követjük (~9<sup>h</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH (5:0.3)3x, R<sub>F</sub> 119>1>134>11).

A katalizátorról leszűrt oldatot bepárolva 70 mg 134ab alkoholkeveréket kapunk, melyben az izomerarány OH<sub>ax</sub>:OH<sub>ekv</sub> (6:4).

IR(KBr): 3400-3250(OH,NH), 1730(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1200,1160,1100, 1050,1010/cm(jellegzetes sávok),

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=8.28, 8.20(s,1,NH), 3.75, 3.60(s, 1.4, 1.6, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

MS(70 eV): m/e(%) 352(77,M<sup>+</sup>), 351(46), 295(5), 293(8), 170(81), 169(58).

Hidrogénezési kísérlet: a 134ab izomerkeverék Δ<sup>15(20)</sup>-as kettőskötése metanolban Pd-C } katalizátor jelenlétében nem  
ecetsavban Pt-C }  
hidrogénezhető, az anyagot változatlanul visszakaptuk.

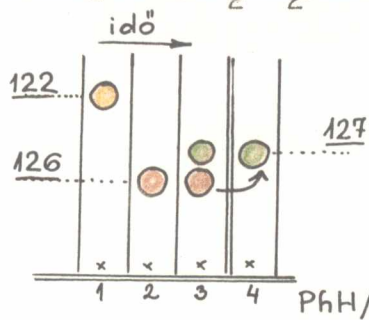
Modellkísérletek I.

9./ Sztereoizomer benzo[a]kinolizinvázás telítetlen-telített vegyes észterek Dieckmann-kondenzációja



Metil-(7,8-dimetoxi-14-oxo-12,13-dehidro-13-berbánkarboxilát) (126) és metil-(7,8-dimetoxi-14-oxo-12,17-dehidro-13-berbánkarboxilát) (127)

4.03 g (10 mmol) 122 500 ml absz.benzolban készült oldatát 2.8 g (25 mmol, 2.5 ekviv.) szubl.kálium-(terc-butilát-tal) egy órán át refluxáltatjuk. (VRK: Me<sub>2</sub>CO/PÉ (1:2), R<sub>F</sub> 122>127>126), majd 150 ml jeges vízre öntjük, a vizes fázist p<sub>H</sub> 8-nál éterrel (Σ 150 ml) extraháljuk. Az egyesített benzol-éteres oldatokból - mosás, szárítás és bepárlás után - 2.9 g (78%) nyersterméket kapunk, mely 126 és 127 (3:1) arányu keveréke. Benzol/éterből történő kristályosítással 1.8 g (48%) izomermentes 126-ot nyerünk, a 127 ketoésztert (0.45 g, 12%) az anyalug PRK-s tisztításával izoláljuk (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH (10:1:0.1), R<sub>F</sub> 126>127).



- 1./ kiinduló anyag: 122
- 2./ primer reakciótermék: 126
- 3./ brutto reakciótermék: 126+127
- 4./ 126+127  $\xrightarrow[\text{In}]{\text{NaOCH}_3}$  127

126: op. 135-137°C

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (371.4), Szám. C 67.91 H 6.79 N 3.69  
Tal. C 67.99 H 6.87 N 3.87



IR(KBr): 2800,2740(Bohlmann sávok), 1738(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1670(CO),  
1622/cm(C=C),

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=6.72, 6.66(s,2,aromás H), 3.94(s,3,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
3.89(s,6,OCH<sub>3</sub>),

MS(70 eV): m/e(%) 371(61,M<sup>+</sup>), 370(52), 356(26), 343(8),  
340(24), 339(11), 338(25), 312(34), 284(7), 230(8),  
205(25), 203(100), 191(60), 190(38), 176(27).

127: op. 110-113°C

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (371.4), Szám. C 67.91 H 6.79 N 3.69

Tal. C 67.60 H 6.54 N 3.72

IR(KBr): 2790,2760,2740(Bohlmann sávok), 1670,1640,1580/cm  
(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO, C=C),

IR(CHCl<sub>3</sub>): 2790,2740(Bohlmann sávok), 1745(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1720(CO),  
1645(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>konj., gyenge), 1595/cm(C=C, gyenge),

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=6.62(s,2,aromás H), 3.86(s,6,OCH<sub>3</sub>), 3.80  
(s, 1.36, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>ekv.), 3.74(s, 0.50, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> enol-forma),  
3.67(s, 1.1, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>ax.),

MS(70 eV): m/e(%) 371(20), 370(14), 340(5), 339(19), 338(10),  
312(12), 191(100), 190(29), 176(37).

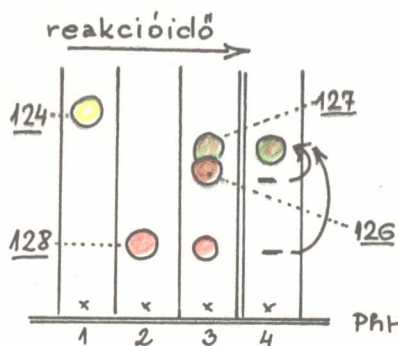
-----

b./ 124 → 128 (+126 + 127)

Metil-(7,8-dimetoxi-14-oxo-12,13-dehidro-13-alloberbáncarboxilát) (128)

0.20 g (0.5 mmol) 124 80 ml absz.benzolban készült oldatát azeotrop desztillációval víztelenítjük, majd 0.13 g (1.16 mmol, 2.2 ekviv.) kálium-(terc-butilátot) adunk az oldathoz, a desztillációt még néhány percig folytatjuk, végül az oldatot 10-20 percen át refluxáltatjuk. A reakciót VRK-n

követjük (PhH/MeOH (8:1)2x,  $R_F$  124 > 127 > 126 > 128, ill.  $CH_2Cl_2/MeOH/AcOH$  (5:0.5:0.1),  $R_F$  126 > 128 > 127). A lehűlt oldatot éterrel (20 ml) higitjuk, ekv. jégecetet tartalmazó jeges vízre öntjük. A benzol-éteres fázisból kapott nyersterméket (0.10 g) éterrel eldörzsölve 60 mg. (33%) 149-150°C-on olvadó 128-hoz jutunk. Az anyalugból PRK-val (PhH/MeOH (50:6),  $R_F$  127 > 126) 6 mg(3.3%) 126-ot és 4 mg(2.2%) 127-et izoláltunk.



- 1./ kiinduló anyag: 124
- 2./ Primer reakciótermék: 128
- 3./ Szekunder " : 126 + 127
- 4./  $\underline{128} \xrightarrow[NaOCH_3]{ln} \underline{127}$

128: op. 149-150°C,

$C_{21}H_{25}NO_5$  (371.4), Szám. C 67.91 H 6.79 N 3.69

Tal. C 67.72 H 6.75 N 3.70

IR(KBr): 1740( $CO_2CH_3$ ), 1670(CO), 1630/cm( $C=C$ ), Bohlmann-sávot nem tartalmaz,

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$ =6.80, 6.64(s, 2, aromás H), 3.92(s, 3,  $CO_2CH_3$ ), 3.85(s, 6,  $OCH_3$ ),

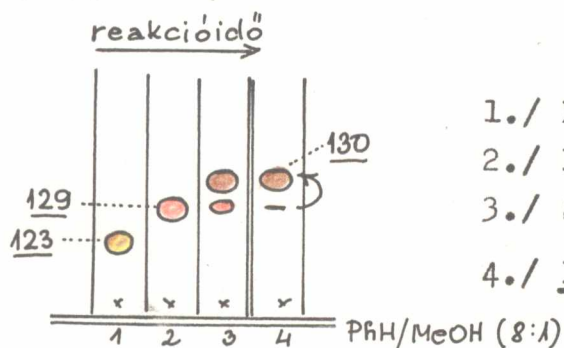
MS(70 eV): m/e(%) 371(48,  $M^+$ ), 370(36), 356(13), 340(13), 339(16), 338(17), 312(28), 205(13), 203(55), 191(100), 190(32), 176(35).

-----

c./ 123  $\rightarrow$  129 (+130)

Metil-(7,8-dimetoxi-14-oxo-12,13-dehidro-15-berbánkarboxilát) (129) és metil-(7,8-dimetoxi-14-oxo-12,17-dehidro-15-berbánkarboxilát) (130)

0.15 g (0.35 mmol) 123 50 ml benzolban készült oldatához - azeotrop vízmentesítés után - 90 mg (0.80 mmol, 2.3 ekvív.) kálium-(terc-butilátot) adunk, majd az oldatot 5-10 percen át refluxáltatjuk (a reakciót VRK-n követjük, PhH/MeOH (8:1),  $R_F$  130 > 129 > 123). A lehűlt oldatot éterrel (20 ml) hígítjuk, ekvív. jégecetet tartalmazó jeges vízre öntjük. Az egyesített extraktumból - tisztítás, szárítás és bepárlás után - nyert maradékot metanollal eldörzsölve 60 mg (46%) izomermentes 129 kristályosodik. Az anyalugban 129 és 130 (1:2) arányu keveréke marad vissza.



- 1./ kiinduló anyag: 123
- 2./ Primer reakciótermék: 129
- 3./ Szekunder " : 130
- 4./ 129  $\xrightarrow[\text{NaOCH}_3]{\text{ln}}$  130

129: op. 194-195°C,

$C_{21}H_{25}NO_5$  (371.4), Szám. C 67.91 H 6.79 N 3.69

Tal. C 67.82 H 6.65 N 3.50

IR(KBr): 2810, 2770 (Bohlmann sávok), 1735 ( $CO_2CH_3$ ), 1660 (CO), 1620/cm ( $C=C$ ),

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.73 (s, 2, aromás H), 6.10 (s, 1,  $C_{13}$ -H), 3.93 3.90 (s, 6,  $OCH_3$ ), 3.85 (s, 3,  $CO_2CH_3$ ).

MS(70 eV): m/e(%) 371 (62,  $M^+$ ), 370 (61), 356 (9), 340 (11), 312 (8), 284 (18), 256 (33), 205 (70), 203 (95), 191 (100), 190 (92), 176 (71).



Ha a 123 gyűrűzárását (0.10 g-ból) a fenti módon, de 3.5 ekviv(0.10 g 0.89 mmol) kálium-(terc-butilát) alkalmazásával végezzük, úgy - hasonló feldolgozás után - a maradékot éter/petroléterből kristályosítva 30 mg (32%) 159-160°C-on olvadó izomermentes 130-at nyerünk.

130: op. 159-160°C,

$C_{21}H_{25}NO_5$  (371.4), Szám. C 67.91 H 6.79 N 3.69

Tal. C 67.65 H 6.80 N 3.54

IR(KBr): 2800, 2750(Bohlmann sávok), 1720( $CO_2CH_3$ , gyenge),  
1660, 1625/cm(kelátos enol, intenzív),

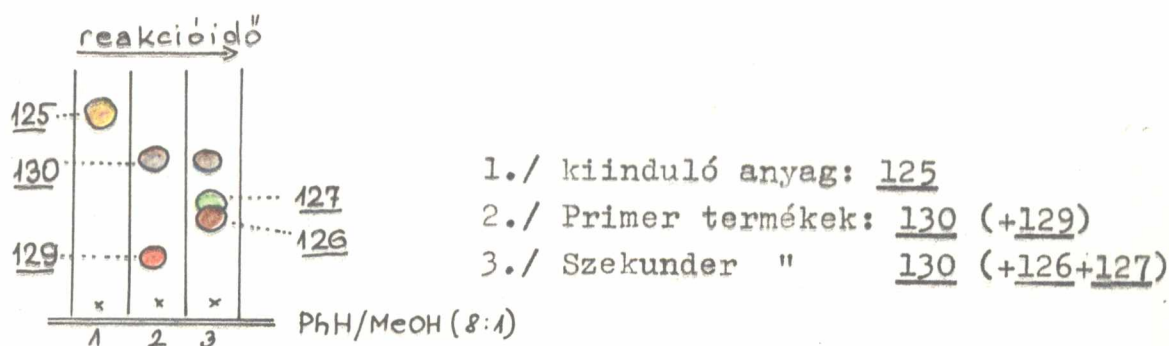
$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 12.15(s, 0.8, OH), 4.7, 4.65(s, 2, aromás H),  
3.85(s, 6+0.6, 2xOCH<sub>3</sub>,  $CO_2CH_3$ ), 3.78(s, 2.4,  $CO_2CH_3$ ),  
2.9(s, 4,  $C_{16}^-$  és  $C_{18}^-H_2$ ),

MS(70 eV): m/e(%) 371(28,  $M^+$ ), 370(11), 339(8), 338(8), 191  
(100), 190(42), 176(45).

-----

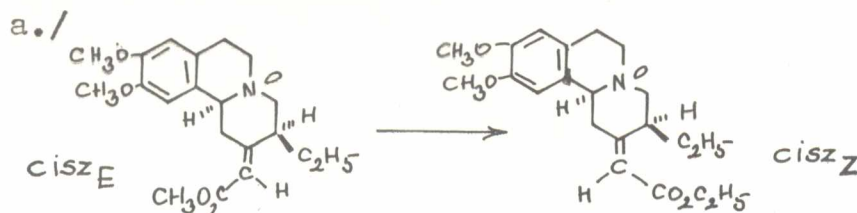
d./ 125  $\rightarrow$  130 (+126 + 127)

0.24 g (0.6 mmol) 125 50 ml benzolban készült oldatát - azeotrop víztelenítés után - 0.14 g (1.24 mmol, 2 ekviv.) kálium-(terc-butiláttal) 20 percen át refluxáltatjuk (VRK: PhH/MeOH (8:1),  $R_F$ , 125 > 130 > 126, ill.  $CH_2Cl_2$ /MeOH/AcOH (5:0.5:0.1),  $R_F$  126 > 130 > 127). A lehűlt oldatot az előzőkkel analog módon feldolgozzuk, a maradékot (150 mg) éter/petroléterből kristályosítva 60 mg (27%) izomermentes 130 észtert kapunk (fizikai adatait l. c./-nél). Az anyagban visszamaradó 126 + 127 ketoésztereket - kis mennyiségük miatt - nem sikerült izolálnunk.



## Modellkísérletek II.

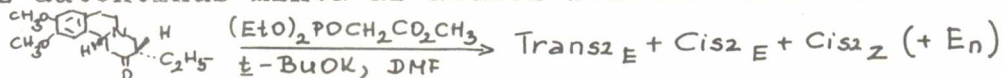
### 10. / Báziskatalizált $Z \rightleftharpoons E$ izomerizáció



0.10 g (0.24 mmol) Cisz<sub>E</sub>-izomer 40 ml absz. benzolban készült oldatát azeotrop desztillációval vízmentesítjük, majd 0.85 g (0.76 mmol, 3 ekviv.) szubl. kálium-(terc-butilátot) adunk az oldathoz. Az azeotrop desztillációt folytatva az oldattérfogatot ~30 ml-re szűkitjük, majd a reakcióelegyet 60 percen át refluxáltatjuk (VRK: PhH/MeOH (10:1),  $R_F$   $Cisz_Z > Cisz_E$ ). Az oldatot jeges vízre öntjük,  $p_H$  8.5-nél kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumból nyert anyagot (60 mg) PRK-val tisztítva 20 mg tiszta Cisz<sub>Z</sub>-izomert nyerünk, melyet sósavas só formájában tisztítunk és azonosítunk. A kapott termék az autentikus mintával<sup>+</sup> megegyezett (IR, op.).

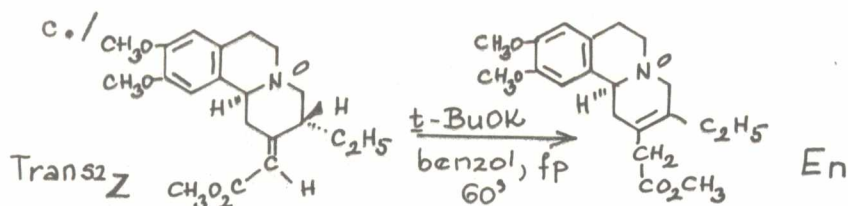
-----

<sup>+</sup>Az autentikus minta az alábbi reakcióban készült:



Az a. / - c. / reakciókhoz felhasznált anyagokat dr. Dörnyei Gábor bocsájtotta rendelkezésünkre.

b./ A fentiekkel azonos körülmények között a Cisz<sub>Z</sub>-izomerből kiindulva Cisz<sub>E</sub>-t nyerhetünk (60 perc reflux után: Cisz<sub>E</sub>/Cisz<sub>Z</sub> aránya 1:1).



A fentiekkel azonos körülmények között Transz<sub>E</sub>-izomerből (60%-os termeléssel) az En-izomert nyertük.

### 3.2. A D/E-gyűrűanelláció irányítása

#### 11./ Johimbinon(72) és 3-apiallojohimbinon(148) előállítása 118 katalitikus hidrogénezésével

##### 10%-os Pd-C katalizátorral

a./ Savas közegben: 0.20 g (0.47 mmol) 118.DMF-t 150 ml 0.01 n sósavas metanolban (kb. 150 ml metanol+0.1 ml cc HCl) 0.10 g katalizátorral hidrogénezünk. A katalizátorról le-szűrt oldatot bepároljuk, a maradékot NaOCH<sub>3</sub> tartalmu me-tanolból (2 ml) kristályosítva 0.12 g (75%) izomermentes johimbinont(72) kapunk (VRK: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5:0.3), R<sub>F</sub> 118>72>148). A 72 ketoészter metanolból egy mól kristály-oldószerrel kristályosodik, op. 223-225°C, és minden tu-lajdonságában azonos az általunk eltérő uton korábban már előállított<sup>124,125</sup> termékkel.

b./ Semleges közegben: 0.20 g 118.DMF-t metanolban (40 ml) 0.10 g katalizátorral hidrogénezünk. Az oldat bepárlása



után nyert nyersterméket (0.18 g) 10 ml metanolban kifőzve 0.11 g (68%) 72-t kapunk. Az anyalugból - bepárlás, majd PRK-ás tisztítás után - 10 mg (6%) epiallojohimbinon (148) nyerhető.

c./ Trietil-amin jelenlétében: 0.10 g (0.28 mmol) 118 20 ml metanolban készült oldatát 4 ml trietil-ammal 1 órán át állni hagyjuk, az oldatot 30 ml metanollal hígítjuk, majd 0.10 g katalizátorral meghidrogénezzük. Az oldat bepárlásával kapott nyersterméket (70 mg, 72, 101 és 148 keveréke) 7 ml metanolból kristályosítva 40 mg (40%) 72-höz jutunk. Az anyalug 148 és 101 (2:1) arányu keveréke, utóbbiakat PRK-ás tisztítással izolálhatjuk ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (50:3),  $R_F$  101>72>148).

-----

10%-os Pd-CaCO<sub>3</sub> katalizátorral:

0.44 g (1.26 mmol) 118 metanolban (150 ml) készült oldatát 0.50 g katalizátorral hidrogénezzük ( $\sim 6^h$ ). A bepárlási maradékot 140-szeres (56 ml) metanolból kristályosítva 0.20 g

(90%-os tisztaságu) 72-t kapunk. Az anyalug bepárlásával nyert 0.16 g keveréket (72+148) PRK-val tisztítjuk ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (50:3),  $R_F$  72>148). A fenti módon 0.26 g (59%) 72-t és 80 mg (18%) 3-epiallojohimbinont(148) nyerünk, op. 213-214°C (aceton/petroléter).

IR(KBr): 3380(NH), 2810, 2760(Bohlmann sávok), 1740( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1710(CO), 1660, 1620/cm( $\text{CO}_2\text{CH}_3$  konj., gyenge),

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.65(s, 1, NH), 7.5-6.9(m, 4, aromás H), 3.9 (s, 3,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),

MS(70 eV): m/e(%) 352(100,  $M^+$ ), 351(31), 337(3.7), 320(65), 319(65), 293(28), 223(7.6), 221(10), 197(15), 184 (17), 170(17), 169(28), 156(27).

A 148 ketoészter Fe(III)-kloriddal igen gyenge enol-reakciót ad.

[illegible]

10%-os Pt-C katalizátorral:

0.20 g (0.47 mmol) 118.DMF-t jégecetes oldatban (30 ml) 50 mg katalizátorral hidrogénezünk, a redukciót VRK-n követjük és egy mól-ekviv. hidrogén felvétele után (~40-50') megszakitjuk. A katalizátorról leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot kloroformba átrázzuk. Utóbbiból 0.13g (80%) nyersterméket kapunk, melyből PRK-ás elválasztás után 90 mg (56%) 72-t nyerhetünk.

• • • • •

12. / 3-Epiallojohimbon(25)

a./ 0.50 g (1.4 mmol) 148-at 25%-os kálium-hidroxid (20 ml) és metanol (5 ml) elegyében 1.5 órán át 100°C-on melegítünk. Lehűlés után a kivált kristályokat leszivatjuk, kevés vízzel mossuk. Így 0.15 g (36%) 25-öt nyerünk, mely etilacetátból átkristályosítva 270-272°C-on olvad. (Irodalmi op. 284-287°C, Lit. 110)  
IR(KBr): 3300(NH), 1700/cm(CO).

b./ 0.20 g (0.56 mmol) 148-at 5%-os sósav-oldattal (10 ml) 5 órán át refluxáltatunk. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradék absz.metanolból ketálként (151) kristályosodik, 0.10 g (45%), op. 253-254°C.

● ● ● ● ● ● ● ● ● ●

13./ 3-Epiallojohimbinon-hidroklorid (17,17-dimetoxi-epiallojohimbán-hidroklorid, 151)

Ha a 148 keton absz. metanolos szuszpenzióját absz.  $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ -val megsavanyítjuk, úgy lehűlés után az oldatból a 151 ketál-sósavas só válik ki, op.  $253-254^\circ\text{C}$ .

$[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2]\text{Cl}$  (376.9), Szám. C 66.91 H 7.75 N 7.43  
Tal. C 66.31 H 7.44 N 7.56

IR(KBr): 1110, 1070, 1040/ $\text{cm}(\text{OCH}_3)$ , .....Sp.5.

MS(70 eV): m/e(%) 340(3,  $\text{M}^+$ ), 339(3), 325(3), 309(30),  
308(40), 307(20), 293(100), 277(3), 265(2), 235(20),  
223(3), 221(4), 169(20), 156(10),

Mólsúly  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ -re, Szám. 340.2151, Tal. 340.2146 (MS).

14./ A rövidített johimbinszintézis. Johimbin(1) és  $\beta$ -johimbin(11) előállítása 118 redukciójával

a./ Jégecetben: 0.20 g (0.47 mmol) 118. DMF-t jégecetes oldatban (30 ml, feloldás után azonnal!) 30 mg "Platinum black" (Koch-Light) katalizátorral hidrogénezünk. A kettős-kötés telítése után (kb. 30', VRK:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (5:0.8),  $R_F$  118 > 72 > 1 ~ 11) további 30 mg katalizátort teszünk az oldathoz és a hidrogénezést a kiinduló anyag eltűnéséig folytatjuk ( $\sim 16^h$ ). A katalizátorról leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot  $p_H$  8-nál víz és  $\Sigma$  30 ml kloroform között megoszlatjuk. Az oldat bepárlása után nyert izomerkeveréket (0.13 g, 81%) PRK-val tisztítjuk, így 40 mg (25%) johimbint(1) és 70 mg (43%)  $\beta$ -johimbint(11) nyerünk (PRK:  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PF}_{254+366}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:2),  $R_F$  1 > 11).

A fenti úton előállított alkaloid-racemátok az általunk már korábban<sup>124-126</sup> szintetizált termékekkel minden tulajdonságukban (IR, NMR, VRK, op.) megegyeztek. ....Sp.7, Sp.8.



- b./ Metanol-jégecet elegyben: amennyiben a hidrogénezést 0.13 g 118/20 ml metanol/50 mg Pt-C katalizátor (10%-os, Merck) anyagmennyiségekkel végezzük, és a kettőskötés telítése után (kb. 30', VRK) 5 ml jégecetet adunk az oldathoz, úgy a termékek aránya megváltozik; PRK- s tisztítás után csupán 9 mg (7%) 1-et kapunk, a főtermék (65 mg, 55%) a  $\beta$ -johimbin(11). A redukcióban melléktermékként 3-epi-allojohimbin(160) is keletkezik (kb. 3-4%, VRK:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -G,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (5:0.1),  $R_F$  1>160>11).

Összefoglaló a 118  $\xrightarrow{\text{I.}}$  (148)  $\xrightarrow{\text{II.}}$  1 + 11 szintézis  
kidolgozása során megvizsgált reakciófeltételekről  
(l. a következő oldal).

15./ 118 Redukciója fém-hidriddel

a./ Nátrium-bór-hidrid/nátrium-metilát: 0.50 g (1.4 mmol) 118 30 ml 1 n nátrium-metilátban készült oldatát 15-20 percen át szobahőfokon kevertetjük, majd részletekben, 0°C-on 1 óra alatt 0.10 g bór-hidridet adunk az oldathoz. A redukciót VRK-n követjük ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  (5:0.5:0.1),  $R_F$  118>119>134ab). A redukálószer feleslegét néhány csepp ecetsavval elbontjuk, az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot  $p_H$  8-nál víz (2 ml) és éter ( $\leq 60$  ml) között megoszlatjuk. Az utóbbi oldatból 0.30 g (60%) nyerste-terméket kapunk, melyet PRK-val tisztítunk ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  PF<sub>254+366</sub>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1)). Így 0.18 g 134ab alkohol-keverékhez jutunk, mely NMR alapján 56%  $\text{OH}_{ax}$  és 44 %  $\text{OH}_{ekv}$  izomert tartalmaz. (Ugyanehhez a termékhez jutunk a 119  $\xrightarrow{\text{Pt-C}}$  redukcióban is, l. 146. old.)

-----

Összefoglaló a 118  $\xrightarrow{\text{I.}} \frac{72}{(148)}$   $\xrightarrow{\text{II.}} 1 + 11$  szín-

tézis kidolgozása során megvizsgált reakciófeltételekről

katali- zátor	oldó- szer	<u>118</u> /kat. arány	hozzá- tét	brutto idő (h)	<u>72</u> / <u>148</u> arány	Megjegy- zés
PtO <sub>2</sub>	AcOH	3.5 1	-	15	6 4	1./
"	"	2 1	Fe <sup>3+</sup>	15	-	2./
Pt-C	"	1 1	-	37	7 3	
"	"	1.3 1	-	56	8 2	
"	"	1 1	HCl, 0.01n	-	5 5	
"	MeOH	2.6 1	-	20	6 4	
"	AcOH	1 1	Fe <sup>3+</sup>	29	7 3	3./
"	"	2 1	Fe <sup>3+</sup>	35	8.5 1.5	3./ 4./
"	"	2 1	Sn <sup>2+</sup>	34	8.5 1.5	
Pt	AcOH/ MeOH 1:1	3 1	-	23	8 2	
"	AcOH	3 1	-	16	9 1	4./

A táblázat adatai 100 mg 118/25 ml oldószerre vonatkoznak.  
A kiértékelés VRK-val történt. A redukció II. lépcsőjében  
az 1/11 arány átlagosan (4:6).

A katalizátorok: PtO<sub>2</sub>, Pt-C(10%-os) ..... Merck  
Pt.....Koch-Light.

Megjegyzések:

- 1./ A katalizátor nem szelektív, az I. és II. lépcső nem különül el. .
- 2./ Promotor hozzáadása az I. lépcső előtt; megakadályozza a kettőskötés telítését.
- 3./ Promotor hozzáadása az I. lépcső után: 0.1 mmol/l mg atom Pt arányban.
- 4./ Szakaszos katalizátor adagolás.

b./ Nátrium-bór-hidrid/piridin: 0.50 g (1.4 mmol) 118 pi-  
ridines (20 ml) oldatához 0°C-on, részletekben, állandó  
keverés közben 0.10 g (2.6 mmol) nátrium-bór-hidrid piri-  
dinben (10 ml) készült oldatát csepegtetjük. A reakcióele-  
gyet 1.5 órán át 0°C-on kevertetjük (VRK-s ellenőrzés!),  
majd ecetsavval bontjuk a bór-hidrid feleslegét, az olda-  
tot kloroformmal (100 ml) higitjuk és a piridint vízzel  
(4x10 ml) kimossuk. A kloroformos oldatból visszamaradó  
olajat oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél 0.05-  
-0.2 mm, eluálás 1-10% metanolt tartalmazó kloroformmal).  
20 mg (4%) johimbinont(72) és 0.40 g (80%) - mintegy 10%  
johimbint(1) tartalmazó -  $\beta$ -johimbint(11) nyerünk, utóbbi-  
ból, 2 ml éterrel digerálva, 0.25 g (50%) igen tiszta  
 $\beta$ -johimbinhez jutunk.

— • — • — • — • — • — • — • — • — • — • — • — • — •

c./ Nátrium-bór-hidrid/nikkel(II)-klorid/metanol: 0.20 g (0.56 mmol) 118 és 0.26 g (1.12 mmol)  $\text{NiCl}_2$  metanolban (30 ml) készült oldatához 10-15°C-on, 20 perc alatt 0.21 g (5,6 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk. (Az utóbbi hozzáadásakor az oldatból fekete csapadék válik ki.) A reakcióelegyet további 30 percen át kevertetjük, a "katalizátort" kiszűrjük, majd az oldószer bepárlása után nyert maradékot  $\text{pH}$  8-nál víz és kloroform (5x10 ml) között megoszlatjuk. Az oldószer eltávolítása után 0.15 g olajat nyerünk, melyet kromatográfiás uton tisztítunk (szilikagél 0.50-0.2 mm, eluálás 1-5% metanolt tartalmazó kloroformmal). Az elválasztás után 30 mg johimbint(1), 40 mg  $\beta$ -johimbint(11) és 40 mg 134ab-t kapunk (VRK:  $\text{Al}_2\text{O}_3$  G,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5:0.1),  $R_F$  1>134ab>11).

• • • • •



16./ 118 Katalitikus hidrogénezése nátrium-metilát jelenlétében

Allojohimbinon(101), 3-epiallojohimbinon(148), 69, 70, johimbin(1), 17-epikorinantin(83), 3-epiallojohimbin(160)  
előállítás.

a./ Gyűrűzárás: 15 g (39 mmol) 68-at 600 ml absz.benzolban oldunk, majd ezeotrop desztillációval az oldatot (és a berendezést) víztelenítjük (kb. 20 ml benzolt desztillálunk ki). A forró benzolos oldathoz 9.75 g (87 mmol) szubl. kálium-(terc-butilátot) adunk, majd az azeotrop desztillációt további 20-30 ml benzol kidesztillálásával folytatjuk, végül az oldatot a kiindulási anyag eltűnéséig (1-2 óra) refluxáltatjuk (VRK: PhH/MeOH (5:0.5),  $R_F$  68>119>118). Az oldatot - nitrogén vagy argon áramban, vákuumban - szárazra pároljuk, a maradékot 60 ml 2 n nátrium-metilátban oldjuk, az oldatot 200 ml metanollal higitjuk majd szobahőfokon addig kevertetjük, míg a 118  $\rightarrow$  119 izomerizáció végbemegy (kb. 15-20 perc, VRK-s ellenőrzés: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH (5:0.5:0.1),  $R_F$  118>119).

b./ Hidrogénezés: a fenti oldatot 300 ml metanollal higitjuk (nátrium-metilát konc. 0.37 n), majd aktiv, metanolban előhidrogénezett Pd-C katalizátorral (10%-os, 30g nedves = 15 g száraz) 24 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet argon alatt leszűrjük, a katalizátort metanollal mossuk, majd 13 ml (0.21 mol) jégecet hozzáadása után az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot 2x300 ml forrásban lévő diklórmetán/éter (1:1) eleggyel digeráljuk, az egyesített oldatot 10%-os ammóniával (2x10 ml), majd vízzel mossuk. Szárítás és bepárlás után 4.0 g nyers-



A kapott termékek fizikai adatai:

Allojohimbinon(101): op. 192-193°C (benzol),

IR(KBr): 3420(NH), 3360(OH,NH), 2790,2755(Bohlmann sávok),  
1740,1700(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,CO,gyenge), 1635, 1605/cm(ke-  
látos enol, intenzív),

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3470(OH), 2800,2760(Bohlmann sávok), 1730,1705  
(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,CO,gyenge), 1645,1605/cm(kelátos enol,  
intenzív),

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ =12.35(s,1,OH), 7,85(s,1,NH), 7.5-7.05(m,  
4,aromás H), 3.80(s,3,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

MS(70 eV): m/e(%) 352(100,M<sup>+</sup>), 337(4), 335(3.7), 324(3.6),  
323(3.6), 320(26), 319(40), 293(36), 221(10),  
197(12), 184(13), 170(15), 169(26), 156(21).

Jellegzetes tulajdonságok: kristályosítható: metanol, éter/  
petroléter, ecetsav-anhidrid. Utóbbi oldószerből egy mól  
krist.oldószerrel kristályosodik, op. 132°C. Szárítás u-  
tán (vac./P<sub>2</sub>P<sub>5</sub>/xilol fp., 10<sup>h</sup>) az op. 192°C-ra emelkedik.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (454.51), Szám. C 66.06 H 6.65 N 6.16  
Tal. C 65.90 H 6.87 N 6.13

IR(KBr): 3400(NH, diffúz), 1720,1640,1605,1570/cm(jellegze-  
tes, intenzív sávok),

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3470(NH), 1740,1705(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,CO, intenzív),  
1640,1605/cm(kelátos enol, közepes),

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ =1.95(s,6,Ac<sub>2</sub>O).

Metil-[(2β-metoxikarbonil-metil)-1.3.4.7.12.12bα-hexahidro-  
-2H.6H-indolo[2,3-a]kinolizin-3α-il]-propionát (69): lásd  
a 125. sz. irodalmat.



Metil-[(2 $\beta$ -metoxikarbonil-metil)-1.3.4.7.12.12b $\beta$ -hexahidro-  
-2H.6H-indolo[2,3-a]kinolizin-3 $\beta$ -il]-propionát (70)

op. 152-153°C,

IR(KBr): 3300(NH), 2810, 2770(Bohlmann sávok), 1730, 1710/cm  
(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

MS(70 eV): m/e(%) 384(100, M<sup>+</sup>), 383(92), 369(6.8), 353(15),  
311(17), 297(5.3), 283(22), 269(6.7), 211(5.7),  
184(9), 170(20), 169(12), 156(9.5).

3-Epiallojohimbinon(148): lásd a 125. old.,

Johimbin(1): lásd a 125. sz. irodalmat,

17-Epikorinantin [metil-(17 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -johimbánkarboxilát),

83]: op. 159-160°C (etilacetát),

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (354.4), Szám. C 71.16 H 7.39 N 7.90

Tal. C 71.05 H 7.19 N 7.80

Mólsúly: szám 354.1942, tal. 354.1875 (MS),

IR(KBr): 3500-3200(OH, NH, diffúz), 2810, 2750(Bohlmann sá-  
vok), 1720(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1100, 1050, 1030, 990/cm(jel-  
legzetes sávok), ..... Sp.9.

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3485(NH), 2815, 2765(Bohlmann sávok), 1735/cm  
(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.1(s, 1, NH), 7.6-7.0(m, 4, aromás H),  
3.6(s, 3, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.85(s, 1, NH), 7.4-6.8(m, 4, aromás H),  
4.75(m, 1, 17-OH), 3.5(s, 3, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

MS(70 eV): m/e(%) 354(99, M<sup>+</sup>), 353(100), 339(4.7), 337(1.9),  
335(1.3), 325(2.3), 323(6.6), 295(4.2), 293(3.4),  
184(17), 170(20), 169(25), 156(15), 144(9.4).

17-Epikorinantin-hidroklorid: op. 229-230°C (etilacetát/petroléter),

[C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]Cl (390.9), Szám. N 7.16 Cl 9.06  
Tal. N 6.90 Cl 9.29

O-Acetil-17-epikorinantin (83-OAc): 0.10 g (0.28 mmol) 83-at piridin (2 ml) és ecetsavanhidrid (0.5 ml) elegyében 48 órán át szobahőfokon állni hagyunk. Az oldatot jeges vízre öntjük, p<sub>H</sub> 8.5-nél kloroformmal (3x10 ml) extraháljuk. Az oldat bepárlása után kapott nyerste-terméket Et<sub>2</sub>O/PÉ (1:1) elegyével mossuk. 60 mg (54%) 214-215 °C-on olvadó acetilszármazékot nyerünk.

IR(KBr): 3400, 3300(NH), 1730, 1705(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1250/cm(OCOCH<sub>3</sub>),  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=8.05(s, 1, NH), 7.5-7.0(m, 4, aromás H), 4.8  
(m, 1, C<sub>17</sub>-H), 3.6(s, 3, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.0(s, 3, OCOCH<sub>3</sub>),  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.85(s, 1, NH), 7.4-6.9(m, 4, aromás H),  
4.85(m, 1, C<sub>17</sub>-H), 3.55(s, 3, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.95(s, 3, OCOCH<sub>3</sub>).

3-Epiallojohimbin(160): lásd a 135. oldalon.

.....

### 17./ Allojohimbinon(101) előállítása

a./ 118-ből nyomás alatti hidrogénezéssel: 0.15 g 118-at 4 ml 2 n nátrium-metilátban oldunk, az oldatot 30 percen át szobahőfokon állni hagyjuk, majd 16 ml metanollal hígítva 10%-os Pd-C katalizátorral (0.10 g) autoklávban, 13 atm nyomáson hidrogénezzük (8<sup>h</sup>). A reakcióelegyet a 16b./ szerint feldolgozva 80 mg (53%) kromatográfiásan tiszta 101-et nyerünk.

b./ 119-ből katalitikus hidrogénezéssel: 0.15 g 119-et 40 ml 0.5 nátrium-metilát oldatban Pd-C katalizátorral hidrogénezünk (atm, 24<sup>h</sup>). A katalizátorról leszűrt oldatot ecetsavval semlegesítjük, bepárlás után a maradékot vízzel eldörzsöljük és kloroformmal extraháljuk. 70 mg nyersterméket nyerünk, melynek összetétele 118 hasonló körülmények között végzett hidrogénezésének nyerstermékével megegyezett (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5:0.3), R<sub>F</sub> 101>69>70>148>1>160>83).

.....

18./ Allojohimbon(23)

0.15 g (0.42 mmol) 101-et 5%-os sósav-oldat (15 ml) és dioxán (5 ml) elegyében 3 órán át refluxáltatunk. Lehűlés után az oldatot 40%-os nátrium-hidroxiddal lugositjuk, a kivált kristályokat leszívjuk. 88 mg (72%) 23-at nyerünk, mely etilacetátból átkristályosítva 265-267°C-on olvad (irod. op. 261-267°C<sup>110</sup>).

IR(KBr): 2820, 2760(Bohlmann sávok), 1705/cm(CO),

MS(70 eV): m/e(3) 294(91, M<sup>+</sup>), 293(100), 279(1.3), 277(1.5),  
265(2.2), 235(6.1), 223(7.1), 211(6.1), 184(6.1),  
170(13.8), 169(18.3), 156(11.2).

19./ Allojohimbin-hidroklorid (17,17-dimetoxi-allojohimbán-hidroklorid, 150)

A 101 észter hidrolizisét a 18./ szerint végezzük, az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A maradék absz.metanol/absz.éterből a 150 ketálként kristályosodik, op. 254-255°C.

[C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]Cl (376.9) Szám. C 66.91 H 7.75 N 7.43  
Tal. C 66.64 H 7.57 N 7.91



IR(KBr): 1100, 1040/cm(OCH<sub>3</sub>).

.....

20./ 17-Epikorinantin(83) előállítása 17β-hidroxi-16β-johimbán-  
karboxamidból(82)

0.12 g (0.35 mmol) 82 amidot 25%-os sósav-oldattal (10 ml) 35 órán át refluxáltatunk, a hidrolizist VRK-n ellenőrizzük (PhH/MeOH (4:1.7)). A vákuumban szárazra párolt anyagot azeotrop desztillációval vízmentesítjük, a nyert savat metanolban (2 ml), éteres diazometán feleslegével jégen állni hagyjuk (1<sup>h</sup>), majd az oldatot ismét bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket éter/kloroform (3:1) elegyében (40 ml) néhány percig refluxáltatjuk, az oldatot leszűrjük, és a bepárlási maradékot (65 mg) oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél 0.05-0.2 mm, oszlop 1:15 mm, φ: 10 mm, eluálás CHCl<sub>3</sub>/1-5% MeOH-CHCl<sub>3</sub> eleggyel). 20 mg 83-at nyerünk, melyet etilacetátból kristályosítva tisztítunk, op. 159-160°C. A fentiek szerint előállított 17-epikorinantin a 119 észter redukciójában előállított termékkel minden tulajdonságában (IR, NMR, MS, op.) megegyezett.

.....

21./ β-Johimbin(11) előállítása 17-epikorinantinból(83)

a./ C<sub>16</sub>-epimerizációval: 50 mg 83 észter 2 n nátrium-metilátban készült oldatát (10 ml) 70°-on melegítjük, a reakciót VRK-n követjük (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:1), R<sub>F</sub> 11>83). 2 óra múlva a 83/11 arány (1:1), ekkor az oldatot fele térfogatra bepároljuk, a maradékot PRK-val tisztítjuk. 10 mg (20%)

változatlan 83 mellett 15 mg (30%) 11-et nyerünk, mely a szintézissel<sup>124-126</sup> kapott  $\beta$ -johimbinnel megegyezett (IR, NMR, MS, op.).

Megjegyzés: a 83  $\longrightarrow$  11 epimerizáció szobahőfokon igen lassu, 48<sup>h</sup> után csupán 10% 11 keletkezik. A fordított irányu reakció (11  $\longrightarrow$  83) még huzamosabb ideig tartó forrással sem váltható ki.

b./ Lugos hidrolizissel: 50 mg 83 2 n nátrium-hidroxidban készült oldatát 4 órán át 100°C-on melegítjük, majd cc HCl-val p<sub>H</sub> 7-re savanyítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metanollal (2 ml) eldörzsöljük, a leszűrt oldatot diazometán éteres oldatának feleslegével kezeljük. A nyersterméket (11/83 aránya 9:1) PRK-val tisztítva 20 mg (40%) változatlan 83 mellett 2.5 mg (5%) 11-et nyerünk.

.....

22./ Metil-(17-oxo-3-epiallojohimbán-18-karboxilát) (153)

0.24 g (0.52 mmol) 70 absz.DMSO-ban (5 ml) készült oldatát 0.17 g (1.5 mmol) szubl.kálium-(terc-butiláttal) 24 órán át szobahőfokon állni hagyjuk, majd az oldatot jeges vízre öntjük és a p<sub>H</sub> 8.5-nél kiváló anyagot leszivatjuk, kevés vízzel mossuk. 0.12 g (66%) nyersterméket nyerünk, melyet PRK-val tisztítva (Et<sub>2</sub>O/MeOH (100:5), R<sub>F</sub> 153>70>148) 20 mg (11%) 148-at és 80 mg (44%) 153-at kapunk.

153: op. 184-185°C, Fe(III)-kloriddal intenzív lilás-vörös színreakciót ad.

IR(KBr): 3560(OH), 3390(NH), 3250(OH,NH), 2915,2770(Bohlmann sávok), 1745(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1710(CO), 1665,1615/cm(keletatos enol),

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3470(NH), 2810, 2770(Bohlmann sávok), 1730  
( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1705(CO), 1650, 1610/cm(kelátos enol),  
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ :  $\delta$ =10.75(s, 1, NH), 7.4-6.9(m, 4, aromás H),  
3.70, 3.65(s, 3,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

.....

### 3.3. Gyűrűzárás telítetlen nitrilekkel

#### 23./ 17-Oxo-15,16-dehidro-16-johimbánkarbonitril(154)

6.8 g 73-at<sup>124-126</sup> 400 ml absz.benzolban oldunk, majd azeotrop desztillációval az oldatot (és a berendezést) vizmentesítjük. A forró benzolos oldathoz 5.6 g (50 mmol, 2.5 ekviv.) szubl.kálium-(terc-butilátot) adunk, majd az azeotrop desztillációt további 20-30 ml benzol kidesztillálásával folytatjuk, végül az oldatot a kiinduló anyag eltűnéséig refluxáltatjuk (1-2<sup>h</sup>, VRK: PhH/MeOH (5:0.5),  $R_F$  73>154). Az oldatot fele térfogatra bepároljuk, majd jégecet (3 ml) tartalmazó jeges vízre öntjük. A kivált anyagot leszivatjuk, metanollal mossuk: 5.8 g (92%) nyersterméket nyerünk, melyet DMF-ből kristályosítva tisztítunk. A 154 krist.DMF-dal kristályosodik, op. 253-255°C(bp.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$  (390.5), Szám. C 70.74 H 6.71 N 14.35

Tal. C 70.55 H 6.80 N 14.17

IR(KBr): 3300-3200(NH), 2800, 2760(Bohlmann sávok), 2220( $\text{CN}_{\text{konj.}}$   
1690(CO), 1670, 1620(DMF<sub>krist.</sub>), 1600/cm(C=C).... Sp.6.

.....



24./ Sztereoizomer 17-oxo-16-johimbánkarbonitrilek (76, 93, 156) előállítása

0.5 g (1.5 mmol) 154-et 2 n nátrium-metilátban (4 ml) oldunk, az oldatot 36 ml metanollal hígítjuk, egy órán át szobahőfokon állni hagyjuk, majd metanolban (10 ml) előhidrogénezett Pd-C katalizátorral (0.4 g) hidrogénezzük (kb.  $10^h$ ). A katalizátorról leszűrt oldatot jégecettel (1 ml) savanyítjuk, a bepárlási maradékot vízzel eldörzsöljük és a  $p_H$  7.5-nél leváló anyagot leszivatjuk, vízzel mossuk. Így 0.40 g (80%) nyersterméket nyerünk, melyben az izomerek aránya: 93/76/156 (6:3:1). A fenti nyersterméket 5 ml metanollal kiforralva 0.10 g (20%) 76-ot<sup>+</sup> nyerünk, a szűrletből szobahőfokon a 156\* kristályosodik ki (30 mg, 6%), míg az anyalug bepárlásával 0.20 g (40%) 93-at<sup>++</sup> kapunk. VRK:  $CH_2Cl_2/MeOH$  (5:0.7),  $R_F$  154 > 93 > 76 > 156.

3.4. Az allojohimbin térszerkezeti képletének módosítása

25./ Az allojohimbin(101) redukciója nátrium-bór-hidriddel:

a./ Izopropil-alkoholban: 0.50 g (1.4 mmol) 101 izopropil-alkoholban (50 ml) készült oldatához részletekben,  $0^\circ C$ -on 0.10 g (2.7 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk, az oldatot a kiinduló anyag eltűnéséig ezen a hőfokon kevertetjük (kb.  $3^h$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH$  (5:0.6),  $R_F$  101 > alkoholok). A bór-hidrid feleslegét jégecettel elbontjuk, az oldószeret vákuumban bepároljuk és a maradékot  $p_H$  8-nál diklórmétánba átvesszük. Az oldószer bepárlásával nyert nyersterméket PRK-val tisztítjuk ( $CH_2Cl_2/MeOH$  (100:12),  $R_F$  101 > 16 > 98 > 155 > 99), így 190 mg (38%) 98-at, 34 mg (6.8%) 16-ot, 40 mg (8%) 155-öt és 27 mg (5.4%) 99-et kapunk.

<sup>+</sup> lásd 126. irod., <sup>++</sup> lásd 136. irod., <sup>\*</sup> lásd a 150. oldalon.



Azonosítás: VRK (lásd 149. old.), IR és NMR: a természetes anyag és a szintetikus minta KBr-os és  $\text{CHCl}_3$ -os IR-szinképei, valamint  $\text{CDCl}_3$ -os NMR-szinképei fedésben vannak.

-.--.-.-.-.-.-.-.-.

17-Epi- $\alpha$ -johimbin [metil-(17 $\beta$ -hidrox-iallojohimbán-16 $\beta$ -karboxilát), 98]: op. 195-197°C (metanolból),  
IR(KBr): 3450-3260(OH,NH) 2805,2760(Bohlmann sávok), 1735 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1020/cm(C-OH), ..... Sp.13.  
IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3550-3460(OH,NH), 3480(NH), 2810,2760(Bohlmann sávok). 1720( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1020/cm(C-OH),  
 $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ =7.76(s,1,NH), 7.42(d,1,  $\text{C}_9$ -H), 7.27 (d,1,  $\text{C}_{12}$ -H), 7.12-7.01(m,2,  $\text{C}_{10}$ - és  $\text{C}_{11}$ -H), 4.26(s,1,  $\text{C}_{17}$ -H), 3.82(s,3, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.05(m,1,  $\text{C}_3$ -H),..... Sp.14.  
MS: lásd IX. táblázat, 146. old.

Azonosítás: az allojohimbinon(101) redukciójában keletkezett és a 94 nitrilből (l. 8. ábra, 37. old.) előállított hidrox-észterek kromatográfiás viselkedésük (l. 149. old.), valamint IR- és NMR-szinképük alapján azonosak,

-.--.-.-.-.-.-.-.-.

17-Epiallojohimbin [metil-(17 $\beta$ -hidrox-iallojohimbán-16 $\alpha$ -karboxilát), 99]: op. 223-224°C metanolból,  
IR(KBr): 3400-3200(OH,NH), 1725( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1005/cm(C-OH),  
Bohlmann sávot nem tartalmaz, ..... Sp.15.  
IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3480(NH), 2810,2760(Bohlmann sávok, igen gyenge),  
1720( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1020/cm(C-OH),



$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ =7.41(d,1,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 7.30(d,1,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ),  
7.10-7.0(m,2,  $\text{C}_{10}\text{-}$  és  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ), 3.95(m,1,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),  
3.75(s,3,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ =10.65(s,1,NH), 7.4-6.8(m,4,aromás H),  
4.6(m,1,  $\text{C}_{17}\text{-OH}$ ), 4.05(m,1,  $\text{C}_{17}\text{-H}_{\text{ekv.}}$ ), 3.6(s,  
3,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),

MS: lásd IX. táblázat, 146.old.

Azonosítás: az allojohimbinon(101) redukciójában keletkező  
és a 95 nitrilből (1. 8. ábra, 37. old.) előállított  
hidroxi-észterek kromatográfiás viselkedésük (1. 149  
old.), valamint IR- és NMR-szinképük alapján azo-  
nosak.

.....

b./ metilalkoholban: 0.48 g (1.36 mmol) 101 metanolban (40  
ml) készült oldatához  $0^\circ\text{C}$ -on, 1.5 óra alatt 0.22 g (5.8  
mmol) nátrium-bórhidridet adunk, majd a reakcióelegyet  
további 2.5 órán át szobahőfokon kevertetjük. Az a./ -  
-nál leírtakkal azonos feldolgozás után kapott nyersster-  
méket (0.40 g 83.5%) kromatográfiás uton tisztítjuk (ad-  
szorbens:  $\text{Al}_2\text{O}_3$  Brockmann II-III, oszlop 1:300 mm,  
 $\phi$ :20mm):

oldószer	termék	
	g	%
9.....1...		
8.....2.....	0.20.....	41.7..... <u>98</u>
7.5.....2.5.....	0.03.....	6.2..... $\alpha$ -johimbin( <u>16</u> )
7.....3.....	0.02.....	4.2..... allojohimbin( <u>155</u> )

-----

Az allojohimbinon(101) redukciótermékeinek oldószerfüggése<sup>‡</sup>:

oldószer	<u>98</u>	$\alpha$ -johimbin( <u>16</u> )	<u>99</u>	allojo-himbin( <u>155</u> )	apo-allojo-himbin( <u>27</u> )	
MeOH.....	..8..	....1....	..-...	....1.....	...-....	10°C-on
1 n NaOMe						
2-3 óra.....	..8..	nyomok-	..0.5..	....1.5.....	...-....	25°C-on
4-5 " .....	..5..	ban	..1....	....1.....	...3....	
24 " .....	..-...	..0.5....	..1....	....1.....	...7.5....	
AcOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>						25°C-on
(1:1) <sup>2</sup> .....	..7..	....-....	..1.5..	....1.5.....	...-....	
piridin.....	..6..	....1....	..2....	....1.....	...-....	" "
Pr <sub>i</sub> -OH.....	..7..	....1....	..1....	....1.....	...-....	" "

<sup>‡</sup>Reakciófeltételek: 100 mg 101 / 20 ml oldószer, NaBH<sub>4</sub> adagolás részletekben, a kiinduló anyag VRK-foltjának eltűnéséig. A kiértékelés VRK-val történt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5:0.5), R<sub>F</sub> 101 > 27 > 16 > 98 > 155 > 99)

---.---.---.---.---

## 26./ O-Acetil-származékok előállítása

Metil-(17 $\beta$ -acetoxi-allojohimbán-16 $\alpha$ -karboxilát)(99-OAc):

46 mg 99-et absz.piridin (0.5 ml) és ecetsav-anhidrid (0.2 ml) elegyében 48 órán át szobahőfokon állni hagyunk, majd az oldatot - feldolgozás nélkül - preparatív réteglapra viszszük (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (50:8.5), R<sub>F</sub> 98-OAc > 99-OAc > 99). 20 mg acetilszármazékot nyerünk.

IR(KBr): 3420(NH), 2810,2760(Bohlmann sávok, gyenge),  
1730(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1255/cm(OCOCH<sub>3</sub>),

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3480(NH), 2810,2760(Bohlmann sávok, gyenge),  
1730(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1260/cm(OCOCH<sub>3</sub>),

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.75(s,1,NH), 7.5-6.8(m,4,aromás H),  
5.15(m,1, C<sub>17</sub>-H), 3.65(s,3,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.0(s,3,OCOCH<sub>3</sub>).

Megjegyzés: az acetilezési reakcióban - melléktermékként -  
98-OAc is keletkezett, feltehetően a 99 → 98 epimerizá-  
ció következményeként.

-----

O-Acetil-allojohimbin (155-OAc): 0.10 g (0.25 mmol) 155-  
-nitrát absz.piridinben (5 ml) készült oldatát 0.5 ml e-  
cetsav-anhidriddel szobahőfokon állni hagyjuk. VRK szerint  
4 óra múlva az acetilezés lejátszódik (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5:0.5)).  
Az oldószeret vákuumban bepároljuk, a maradékot p<sub>H</sub> 9-nél  
diklórmétánba át vesszük. A bepárlás után kapott nyerstermé-  
ket 5 ml absz.éterben oldjuk, az oldatot szilikagélen átszür-  
ve tisztítjuk. 88 mg (88%) 117-120°C-on olvadó acetilszár-  
mazékot nyerünk.

IR(KBr): 3380(NH), 2790,2740(Bohlmann sávok), 1730-1710  
(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1230/cm(OCOCH<sub>3</sub>),

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=8.2(s,1,NH), 7.8-7.2(m,4,aromás H), 5.15  
(m,1, C<sub>17</sub>-H), 3.80(s,3,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.05(s,3,OCOCH<sub>3</sub>).

Megjegyzés: a fenti körülmények között végzett acetilezés  
98 esetén 48 órát igényel.

.....



m/e	I %							M-K
	<u>16</u>	<u>155</u>	<u>98</u>	<u>99</u>	<u>18</u>	<u>160</u>	<u>162</u>	
354	100	100	100	100	100	100	100	M
353	93	95	98	98	93	98	99	M-1
339	5.5	4.8	5.8	5.5	10	8.5	12	M-15
337	2.0	1.9	2	4.1	3.2	2.1	3.1	M-17
336	1.5	-	1.3	5.3	1.6	-	-	
335	1.9	1.4	2.2	5.9	2.5	1.4	1.6	M-19
325	-	-	-	-	4.4	-	2.5	M-29
323	6.0	4.9	4.5	-	6.1	4.6	1.3	M-31
321				9.5				
320				8.6				
305	-	-	-	1.9	-	-	4.5	M-49
295	7.1	7.3	2.8	2	8.7	8.4	2.7	M-59
293	-	-	-	1.4	-	-	3.4	M-61
279			1.3					
277	-	1.5	-	-	-	1.9	2.0	M-77
267	-	1.7	-	-	-	2.0	-	M-87
225			3.5					
224			7.5					
223	-	-	5.5	4.5	-	-	-	M-131
221	-	-	3.5	5	-	-	-	M-133
184	10	6.7	8.5	7	16	8.4	7.5	
170	12	12	9	12	13	18	15	
169	13	14	12	13	15	21	19	
156	8.4	9.0	7.5	9.7		13	11	
144	7.8	9.6				12	8.5	

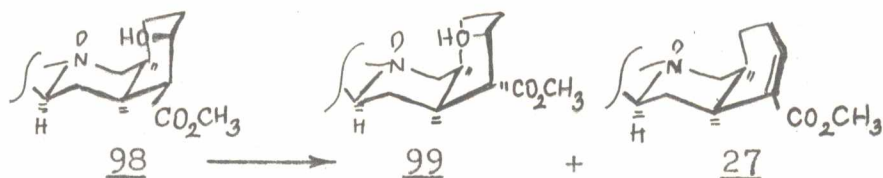
- 16 :  $\alpha$ -johimbin  
155 : allojohimbin  
98 : 17-epi- $\alpha$ -johimbin  
99 : 17-epiallojohimbin  
18 : 3-epi- $\alpha$ -johimbin  
160 : 3-epiallojohimbin  
162 : 3-epi-17-epiallojohimbin

IX. táblázat

Allo- és epiallovázás johimbin-izomerek tömegspektruma

## 27./ C<sub>16</sub>-Epimerizációs kísérletek

a./



0.15 g 98-at 2 n nátrium-metilát oldatban (15 ml) 24 órán át szobahőfokon állni hagyunk, a reakciót VRK-n követjük (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:0.5), R<sub>F</sub> 27 > 98 > 99). Ekvivalens (1.8 ml) jég-ecet hozzáadása után az oldatot bepároljuk, a maradékot kloroformba át vesszük és az utóbbiból nyert nyersterméket (0.10 g) oszlopkromatográfiával tisztítjuk (adszorbens: szilikagél 0.05-0.2 mm, oszlop 1:200 mm,  $\phi$ :10 mm, eluálás: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, majd 1-15% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eleggyel). Az elválasztás után 30 mg változatlan 98 mellett 25 mg (16.6%) 27-et és 40 mg (27%) 99-et kapunk.

27 (apo- $\alpha$ -johimbin = apo-allojohimbin): op. 195-197°C,

IR(KBr): 3350(NH), 1710(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1640/cm(C=C),

MS(70 eV): m/e(%) 336(100, M<sup>+</sup>), 335(99), 321(23), 206(15), 197(11), 191(12), 184(17), 169(14), 165(26).

Sósavas sója (27.HCl): IR(KBr): 1720(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1640/cm(C=C).

99: Kromatográfiás és spektrális tulajdonságok alapján az epimerizációban és 101 bór-hidrides redukciójában keletkező hidroxí-észterek azonosak.

-----

b./ 99  $\longrightarrow$  98 + 27

Az epimerizációt az a./-nál leírtak szerint végezzük. 24 óra múlva a termékek aránya: 27 / 98 / 99 (1:7:2).

-----

c./ (±)-Allojohimbin(155) → (±)-α-johimbin(16):

30 mg 155 1 ml 2 n nátrium-metilátban készült oldatát szobahőfokon állni hagyjuk, az epimerizációt VRK-n követjük ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5:0.7),  $R_F$  16>155). 3-4 nap múlva az ecetsavval semlegesített oldatot szárazra pároljuk, a maradékot kloroformmal (3x5 ml) digeráljuk. Utóbbi oldatból 17.3 mg (58%) 16-ot nyerünk, mely minden tulajdonságában (IR, VRK, op.) azonos a 101 bór-hidrides redukciójában nyert termékkel.

-----

d./ (-)-Allojohimbin → (-)-α-johimbin:

60 mg természetes anyagot 2 n nátrium-metilát oldatban (2 ml) 48 órán szobahőfokon állni hagyunk, majd az oldatot - feldolgozás nélkül - prep. réteglapon tisztítjuk ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:8),  $R_F$  α-johimbin > allojohimbin), így 15 mg α-johimbint nyerünk. A metanolból (0.1 ml) kristályosított termék a természetes anyaggal minden tulajdonságában megegyezett.

Az anyagok: α-johimbin(=rauwolescie): Fluka AG, Buchs SG, sósavas só formájában; allojohimbin: Prof. M. Shamma /The Pennsylvania State University), nitrát formájában.

-----

e./ α-Johimbin 2 n NaOMe →

Az α-johimbin(16) 2 n nátrium-metilát oldatban állandó.

-----

f./ 98 2 n NaOMe →

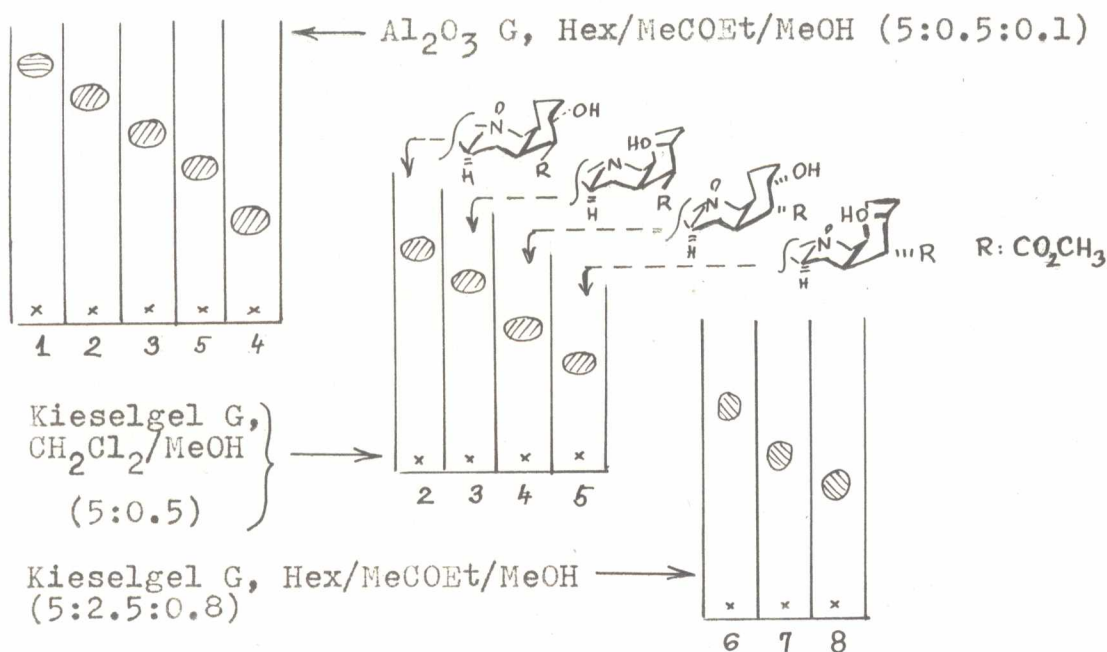
10 mg 98-at 2 ml 2 n kálium-hidroxid / metanol (1:1) elegyben 4 órán át refluxáltatunk. A sósavval semlegesített ol-



datot szárazra pároljuk, a maradékot metanolos szuszpenzióban diazometán éteres oldatának feleslegével kezeljük. A PRK-s tisztítás után 1.5 mg 27-et és 4 mg változatlan 98-at nyerünk, 99 a fenti körülmények között nem keletkezik (VRK:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5:0.8), vagy  $\text{Al}_2\text{O}_3$  G Hex/MeCOEt/MeOH (5:2.5:0.1),  $R_F$  27>98>99).

-----

28./ Allo- és epiallovázis johimbin-izomerek VRK-s adatai



- |   |   |
|---|---|
| 1./ apo-rauvolszcin( <u>27</u> )            | 5./ 17-epiallojohimbin( <u>99</u> )         |
| 2./ $\alpha$ -johimbin( <u>16</u> )         | 6./ 3-epiallojohimbin( <u>160</u> )         |
| 3./ 17-epi- $\alpha$ -johimbin( <u>98</u> ) | 7./ 3-epi-17-epi-allojohimbin( <u>162</u> ) |
| 4./ allojohimbin( <u>155</u> )              | 8./ 3-epi- $\alpha$ -johimbin( <u>18</u> )  |

.....

3.5. Epiallovázás johimbin-izomerek független szintézise

29./ 17-Oxo-3-epiallojohimbán-16-karbonitril (156)

3.35 g (9.5 mmol) - előzőleg krist.metanol-mentesített - 74 nitrilészter absz.DMSO-ban készült oldatához (15 ml) 3.14 g (28 mmol) szubl.kálium-(terc-butilátot) adunk, majd a reakcióelegyet szobahőfokon 12 órán át állni hagyjuk. (A kezdetben biborszínű oldatból hamarosan kiválik a 156-kálium sója.) Az oldatot jeges vízre (100 ml) öntjük, a  $p_H$ -t ecetsavval 7.5-re állítjuk, a kivált terméket vízzel (3x10 ml), majd metanollal (2x5 ml) mossuk. A nyers-termék (2.95 g, 97%, bp. 270-280°C) a további reakciólépésekhez tisztítás nélkül felhasználható. Az analitikai mintát dioxánból vagy DMF/vizből kristályosíthatjuk, op. 285°C(bp.).

$C_{20}H_{21}N_3O$  (319.4) Szám. C 75.21 H 6.83 N 13.16  
Tal. C 74.94 H 6.60 N 12.99

IR(KBr): 3450-3050(OH,NH), 2810,2750(Bohlmann sávok),  
2220(CN, gyenge), 2170(CN<sub>konj.</sub>), 1720/cm(CO,  
gyenge),

IR(DMF): 2220/cm(CN).

VRK:  $CHCl_3$ /MeOH (5:0.7),  $R_F$  74>156.

.....

30./ 17 $\alpha$ -Hidroxi-3-epiallojohimbán-16 $\alpha$ -karbonitril (157a) és  
17 $\beta$ -hidroxi-3-epiallojohimbán-16 $\alpha$ -karbonitril (158a)

A 156 ketonitril (0.73 g; 2.29 mmol) DMF/etanol (1:1) elegyében (40 ml) készült szuszpenziójához részletekben,

keverés közben (kb.  $1^h$  alatt) 0.17 g (4.3 mmol) nátrium-  
-bór-hidridet adunk, a redukciót VRK-n követjük ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$   
(5:0.7),  $R_F$  158a > 74 > 157a). 3 óra múlva a redukálószer fe-  
leslegét jégecettel elbontjuk, az oldat vákuumbepárlása  
után visszamaradó anyagot vízben (2 ml) szuszpendáljuk, a  
 $p_H$  8.5-nél kiváló izomerkeveréket vízzel (5 ml) mossuk.  
0.70 g (95%) nyersterméket nyerünk, melyet oszlopkromatog-  
ráfiával tisztítunk ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  Brockmann II-III, eluálás: kloro-  
form, majd  $\text{CHCl}_3/1-2\%$   $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$  eleggyel), az oszlopról  
elsőként a 158a alkohol eluálódik (0.27 g, 37%), majd a  
157a (0.22 g, 30%). A két izomer mennyiségi aránya:  
157a/158a (4:6). 157a: op.  $265^\circ\text{C}$  (bp., etanolból),

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  (321.4), Szám. C 74.73 H 7.21 N 13.07  
Tal. C 74.61 H 7.31 N 13.49

IR(KBr): 3420(OH), 3340(NH), 2820, 2760(Bohlmann sávok),  
2250/cm(CN),

IR(piridin): 2815, 2775, 2760(Bohlmann sávok), 2243(CN),

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ :  $\delta=10.85(\text{s}, 1, \text{NH})$ ,  $5.25(\text{d}, 1, J=6\text{Hz}, \text{C}_{17}\text{-OH})$ ,  
 $4.05(\text{m}, 1, \text{C}_{17}\text{-H})$ .

158a: op.  $275^\circ\text{C}$  (bp., etanolból),

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  (321.4), Szám. C 74.73 H 7.21 N 13.07  
Tal. C 74.77 H 7.29 N 13.25

IR(KBr): 3500-3100(OH, NH), 2820, 2760(Bohlmann sávok),  
2240/cm(CN),

IR(piridin): 2815, 2770(Bohlmann sávok), 2245/cm(CN),

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ :  $\delta=10.80(\text{s}, 1, \text{NH})$ ,  $5.45(\text{d}, 1, J=6\text{Hz}, \text{C}_{17}\text{-OH})$ ,  
 $3.55(\text{m}, 1, \text{C}_{17}\text{-H})$ .

.....



31./ Származékok:

a./ 157a-OAc(=157b): 0.10 g (0.31 mmol) 157a absz.piridines (3 ml) oldatát ecetsav-anhidriddel (0.3 ml, 2.9 mmol) 48 órán át szobahőfokon állni hagyjuk. A kivált anyagot le-szivatjuk, éter/petroléter (1:1) elegyével mossuk (74 mg, 68%). Az anyalugot vízzel hígítva további 10 mg acetilszármazékot nyerhetünk, op. 295°C(bp., dioxán/víz (1:1)-ból).

IR(KBr): 3360(NH), 2815,2780(Bohlmann sávok), 2245(CN),  
1740,1230/cm(OCOCH<sub>3</sub>),

IR(piridin): 2815,2775(Bohlmann sávok), 2245/cm(CN),

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.95(s,1,NH), 5.15(m,1, C<sub>17</sub>-H), 2.05  
(s,3,OCOCH<sub>3</sub>).

MS: lásd VIII. táblázat, 454. old.

b./ 158-OAc (=158b): 0.10 g 158a-t absz.piridin (3 ml) és ecetsav-anhidrid (0.3 ml) elegyében 24 órán át szobahőfokon állni hagyunk, majd az oldatot jeges vízre öntjük. Az acetilszármazék kristályosan kiválik (70 mg, 63%), op. 268-270°C (bp., etanolból).

IR(KBr): 3350(NH), 2815.2780(Bohlmann sávok), 2245(CN), 1745,  
1245/cm(OCOCH<sub>3</sub>),

IR(piridin): 2815,2780(Bohlmann sávok), 2250/cm(CN),

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.85(s,1,NH), 4.85(m,1, C<sub>17</sub>-H), 2.0(s,3,  
OCOCH<sub>3</sub>),

MS: lásd VIII. táblázat, 454. old.

-----

c./ 157a-OTos (=157c): 24.8 mg(0.77 mmol) 157a-t piridines oldatban (2 ml) 40 mg (0.21 mmol) tozil-kloriddal 12 órán át szobahőfokon állni hagyunk, majd a reakcióelegyet - fel-dolgozás nélkül - PRK-val tisztítjuk (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (100:8),

$R_F$  157c > 157a). 9.5 mg 157c-t kapunk, bp. 290°C (nem kristályosítható).

MS: lásd VIII. táblázat, 454. old.

Ha 157c-t piridinben refluxáltatjuk: 3<sup>h</sup> után is változatlan;  
DMSO-ban " " : 50-60 perc alatt a  
159 telítetlen nitrillé alakul (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH  
(5:0.2),  $R_F$  157c > 159 > 157a).

d./ 158-OTos (=158c): 34.4 mg (0.107 mmol) 158a piridines oldatát (2 ml) 68.4 mg (0.36 mmol) tozil-kloriddal 12 órán át szobahőfokon állni hagyjuk, majd PRK-val tisztítjuk (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (100:8),  $R_F$  158c > 158a). 10 mg 310°C-on bomló 158c-t nyerünk (nem kristályosítható).

MS: lásd VIII. táblázat, 454. old.

Ha 158c-t piridinben 3<sup>h</sup> át refluxáltatjuk: változatlan;  
DMSO-ban 11<sup>h</sup> át " " : 60%-ban a 159  
telítetlen nitrillé alakul (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (5:0.2),  
 $R_F$  158c > 159 > 158a).

.....

### 32./ 16,17-Dehidro-3-epiallojohimbán-16-karbonitril (159)

10 mg (0.031 mmol) 157a alkohol 1 n kálium-etilátban készült oldatát (5 ml) 3 órán át refluxáltatjuk (VRK:CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:1),  $R_F$  159 > 157a). A lehűtött oldatból kiváló 159-et etanolból kristályosítva tisztítjuk. 8 mg (85%) 233-235°C-on olvadó terméket nyerünk.

IR(KBr): 3340(NH), 2210(CN<sub>konj.</sub>), 1630/cm(C=C).

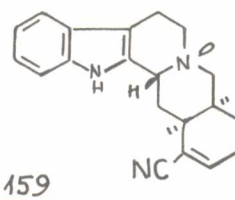
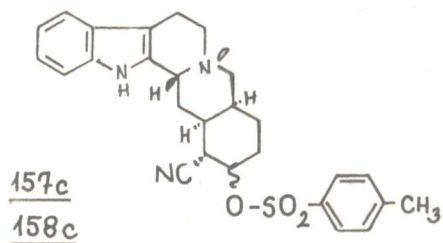
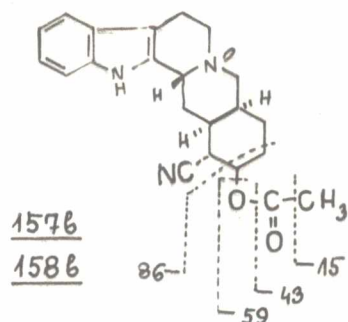
MS: lásd VIII. táblázat, 454. old.

Ugyancsak 159-hez jutunk 158a-ból kiindulva, de a reakció 20 órás refluxot igényel.

.....

Tömegspektrumok

m/e	I %		M-X
	<u>157b</u>	<u>158b</u>	
363	100	100	M
362	95	77	M-1
348	1.4	1.0	M-15
335	1.5	1.2	M-28
334	2.2	1.7	M-29
321	7.2	1.0	M-42
320	14	2.3	M-43
304	30	28	M-59
303	15	8.8	M-60
302	22	16	M-61
277	1.8	1.7	M-86
276	2.8	2.7	M-87
223	5.6	4.0	
221	5.0	3.0	
209	4.3	3.4	
194	3.5	4.0	
184	15	9.5	
170	30	17	
169	23	16	
156	21	13	



m/e	I %			
	<u>157c</u>	<u>158c</u>		<u>159</u>
475	-	1.4, M'		
474	-	0.76		
320	5.0	9.1		
303	90.3, M	94.9, M		100, M
302	100	100	M-1	99, M-1
288	2.2	2.3	M-15	2.4
275	2.8	2.8	M-28	2.6
274	2.9	3.2	M-29	2.5
235	1.5	-	M-68	1.4
221	3.6	3.7	M-82	3.0
211	6.7	6.7	M-92	5.8
209	6.2	6.2	M-94	5.6
197	5.1	5.4	M-106	4.8
184	13.8	13.2	M-119	12.0
170	11.0	10.7	M-133	8.8
169	17.6	16.5	M-134	13.6
156	27.2	26.4	M-147	25.0



33./ 17 $\alpha$ -Hidroxi-3-epiallojohimbán-16 $\alpha$ -karboxamid (157d)

Metanolból (28 ml), 1 n nátrium-hidroxidból (5 ml) és 15%-os hidrogénperoxidból (1.7 ml) készült elegyhez 0.23 g (0.71 mmol) 157a-t adunk, a kapott szuszpenziót a kiinduló anyag VRK-foltjának eltűnéséig refluxáltatjuk (kb. 70 perc,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5:1.5),  $R_F$  157a > 157d); a hosszabb reakcióidő káros! A reagens feleslegét nátrium-bór-hidriddel elbontjuk, az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kevés jeges vízzel eldörzsölve 0.20 g (79%) 157d kristályosan kiválik, op. 280-283°C (bp., kloroform/metanolból/.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (357.4), Szám. C 67.21 H 7.61 N 11.75  
Tal. C 67.01 H 7.38 N 11.95

IR(KBr): 3450-3150(OH,NH), 2820,2760(Bohlmann sávok), 1665, 1590/cm( $\text{CONH}_2$ ),

MS(70 eV): m/e(%) 339(100, $\text{M}^+$ ), 338(52), 321(5), 295(16), 277(14), 267(2.2), 235(3.6), 223(7.4), 221(7), 209(6), 197(6), 184(12), 170(13), 169(17), 156(10).

.....

34./ 17 $\beta$ -Hidroxi-3-epiallojohimbán-16 $\alpha$ -karboxamid (158d)

Metanolból (23 ml) 1 n nátrium-hidroxidból (7 ml) és 15%-os hidrogénperoxidból (1.6 ml) készült elegyhez 0.24 g (0.74 mmol) 158a-t adunk, az így nyert szuszpenziót 75 percig refluxáltatjuk (VRK:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5:1.5),  $R_F$  158a > 158d).

A reagens feleslegét nátrium-bór-hidriddel elbontjuk, az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kevés jeges vízzel eldörzsölve 0.19 g (73%) 158d kristályosan kiválik, op. 256-259°C (kloroform/petroléterből).

$C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$  (357.4), Szám. C 67.21 H 7.61 N 11.75  
Tal. C 67.64 H 7.36 N 11.46

IR(KBr): 3450-3150(OH,NH), 2800,2760(Bohlmann sávok), 1660, 1615/cm( $CONH_2$ ),

MS(70 eV) m/e(%) 339(100, $M^+$ ), 338(65), 321(6), 295(12), 277(8), 267(2.2), 235(3.6), 223(10), 221(9.2), 209(5.8), 197(6.5), 184(15), 170(15), 169(18.5), 156(11).

.....

35./ 3-Epiallojohimbin [metil-(17 $\alpha$ -hidroxi-3-epiallojohimbán-16 $\alpha$ -karboxilát), 160] és allojohimbin [metil-(17 $\alpha$ -hidroxi-allojohimbán-16 $\alpha$ -karboxilát), 161 = 155]

0.11 g (0.31 mmol) 157d amid 18%-os sósavban készült oldatát (20 ml) 4 órán át refluxáltatjuk, majd szárazra pároljuk és a maradékot benzolos azeotrop desztillációval vízmentesítjük. A kapott sav-keveréket (VRK-n két folt!) metanolos szuszpenzióban (5 ml) diazometán éteres oldatának feleslegével 1 órán át (jégen) állni hagyjuk, az oldat bepárlásával nyert maradékot kloroformmal (2x25 ml) digeráljuk. Az utóbbi oldatból 0.13 g nyersterméket nyerünk, melyet oszlopkromatográfiával tisztítunk. Adsorbens: szilikagél 0.05-0.2 mm, kifejlesztés:  $CH_2Cl_2$ , eluálás:

oldószer		termék		
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Me <sub>2</sub> CO	mg	%	
80.....	20.....	.15..	.13..	allojohimbin ( <u>161=155</u> )
65.....	35.....	.50..	.43.7	.3-epiallojohimbin ( <u>160</u> )

A termékek:

161: op. 136-137°C (etilacetátból, majd éterből), spektrumadatai (IR<sub>KBr</sub>, IR<sub>CHCl<sub>3</sub></sub>, NMR, MS) és kromatográfiás tulajdonságai alapján az allojohimbinon (101) bór-hidrides redukciójában keletkezett allojohimbinnel (155) azonos.

3-Epiallojohimbin (160): op. 223-224°C (etilacetátból),

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (354,4), Szám. C 71.16 H 7.39 N 7.90

Tal. C 71.05 H 7.44 N 7.87

IR(KBr): 3550-3350(OH,NH), 3460(NH), 2815,2775(Bohlmann sávok), 1720(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1060/cm(C-OH),.....Sp.16.

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3650-3500(OH,NH), 3480(NH), 2815,2775(Bohlmann sávok), 1725(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1050/cm(C-OH),

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ=7.72(s,1,NH), 7.45(d,1, C<sub>9</sub>-H), 7.28(d,1, C<sub>12</sub>-H), 7.14-7.04(m,2, C<sub>10</sub>- és C<sub>11</sub>-H), 4.23(s,1, C<sub>17</sub>-H), 3.82(s,3,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48(m,1, C<sub>3</sub>-H), .....Sp.17.

MS: lásd IX. táblázat, 446. old.

36./ 3-Epi-17-epi-allojohimbin [metil-(17β-hidroxi-3-epiallojohimbán-16α-karboxilát) 162]

0.25 g (0.70 mmol) 158d amid 18%-os sósavban készült oldatát (40 ml) 7-8 órán át refluxáltatjuk, a hidrolizist



VRK-követjük. A reakcióelegyet a 35./-nél leírtak szerint feldolgozva 0.18 g nyersterméket nyerünk, melyet oszlop-kromatográfiával tisztítunk (adszorbens: szilikagél 0.05-0.2 mm, kifejlesztés:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , eluálás:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /1-2% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  eleggyel). 0.10 g (40.5%) 162-t nyerünk, mely metanolból átkristályosítva 232-233°C-on olvad.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  (354.4), Szám. C 71.16 H 7.39 N 7.90

Tal. C 71.10 H 7.44 N 8.03

IR(KBr): 3500-3200(OH, NH), 2820, 2780(Bohlmann sávok),  
1740( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1060/cm(C-OH), .....Sp.18.

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3620(OH), 3470(NH), 2815, 2775(Bohlmann sávok),  
1730( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1050/cm(C-OH),

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.76(s, 1, NH), 7.42(d, 1,  $\text{C}_9\text{-H}$ ),  
7.27(d, 1,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ), 7.12-7.0(m, 2,  $\text{C}_{10}$ - és  $\text{C}_{11}\text{-H}$ ),  
3.83(m, 1,  $\text{C}_{17}\text{-H}$ ), 3.80(s, 3,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.55(m, 1,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),

MS: lásd IX. táblázat, 146. old.

.....

37./ 3-Epi- $\alpha$ -johimbin(18) előállítása és  $\text{C}_{16}$ -epimerizációja

"3-epi-16-epi- $\alpha$ -johimbin" = 3-epiallojohimbinné (37 = 160)

60 mg (0.17 mmol) term.  $\alpha$ -johimbin(16) jégecetes (4 ml) oldatához 215 mg (0.67 mmol) Hg(II)-acetátot adunk, az oldatot 1.5 órán át 60°C-on melegítjük (VRK!). A kivált Hg(I)-acetátot leszűrjük, a Hg-sók feleslegét kén-hidrogénnel leválasztjuk, majd a szűrletet 0.30 g cink-porral 2.5 órán át refluxáltatjuk (VRK:  $\text{CHCl}_3$ /MeOH (5:0.5),  $R_F$  16 > 18). A leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel eldörzsöljük, majd  $p_H$  9-nél éterrel (3x5 ml) extraháljuk.

48 mg nyersterméket nyerünk, melyet oszlopkromatográfiával tisztítunk (adszorbens: szilikagél 0.05-0.2 mm, eluálás  $\text{CHCl}_3$ /1-15% MeOH- $\text{CHCl}_3$  eleggyel). Elsőként 16 eluálódik (13.5 mg), majd a 3,4-seco-johimbin<sup>+</sup>, végül a 3-epi- $\alpha$ -johimbin(18, 10.8 mg).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3480(NH), 1725( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1060/cm(C-OH), Bohlmann sávot nem tartalmaz.

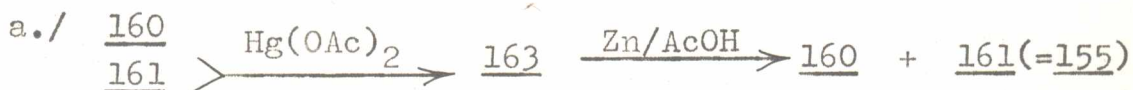
MS:lásd IX. táblázat, 146. old.

5 mg 18-at 2 n nátrium-metilátban (2 ml) 60°C-on melegítünk, a reakciót VRK-n követjük (3<sup>h</sup> múlva 90%-os átalakulás). Az oldatot - feldolgozás nélkül - PRK-val tisztítjuk ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (50:5),  $R_F$  37>18), így 2 mg "3-epi-16-epi- $\alpha$ -johimbint" (37) kapunk, mely spektrális (IR $\text{CHCl}_3$ , MS) és kromatográfiai tulajdonságai alapján a 157a-ból előállított 3-epiallo-johimbinnel(160) azonos.

Megjegyzés: a 160 2 n nátrium-metilát oldatban állandó.

.....

38./ Konfiguratív korreláció az epiallo/allovázis johimbin-izomerek között. Oxidációs-redukciós vizsgálatok.



A 160 hidroxizsír (10 mg, 0.028 mmol) 9 ml jégcetben készült oldatához részletekben (10') 71 mg (0.22 mmol, 4 ekviv.) Hg(II)-acetátot adunk, majd a reakcióelegyet 10 órán át 60°C-on melegítjük (VRK!). A kivált Hg(I)-acetátot leszűrjük, a Hg-sók feleslegét kén-hidrogénnel leválasztjuk. A leszűrt oldatot bepárolva a 163 acetát sárga olajként marad vissza.

<sup>+</sup>Részletesebben l. a 135. irodalmat.

-Ugyancsak a 163 acetáthoz jutunk 161-ből kiindulva, de az oxidáció csupán 1.5 órás melegítést igényel. Az így nyert 163-at 5-6-szoros súlynyi cinkporral, jégeces oldatban 2 órán át refluxáltatjuk. A leszűrt oldatot bepároljuk, a maradékot  $p_H$  9-nél kloroformba átrázzuk. Az extraktumból PRK-s elválasztás után (PhH/EtOH (40:10),  $R_F$  161>160) 3 mg 160-at és 2 mg 161-et kapunk.

-----



Az oxidációt (15 mg 160-ból) az a./-nál leírtak szerint végezzük. A nyert 163 acetátot metanolban oldjuk, az oldathoz részletekben, 0°C-on nátrium-bór-hidridet adunk (VRK!). A reakcióelegy PRK-s tisztítása ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  PF<sub>254+366</sub>,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (50:1.5),  $R_F$  161>160) után 6 mg 161-et kapunk, mely a 157a-ból (ill. a 101-ből) szintetizált allojohimbinnel, valamint a természetes anyaggal azonos ( $\text{IR}_{\text{CHCl}_3}$ ,  $\text{IR}_{\text{KBr}}$ , MS, VRK).

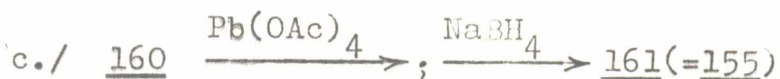
x	x	x
1.	2.	3.

$\text{Al}_2\text{O}_3$  G  
 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$   
 (5:0.15)

1. kiinduló 161
2. reakcióelegy az ox./red. után
3. term.allojohimbin

.....





1.2 mg ( $3 \cdot 10^{-3}$  mmol) 161 jégecetes oldatához (1.5 ml) 60°C-on 0.12 ml (2 ekviv.)  $\text{Pb(OAc)}_4$  oldatot<sup>+</sup> adunk, az oxidáció 10 perc alatt lejátszódik. Az oldatot diklórmétánnal (2 ml) higitjuk, majd 0°C-on nátrium-bór-hidriddel redukálunk. A nyert termék a természetes és szintetikus alloximbinnel azonos  $R_F$ -értéket adott.

-----



Az oxidációt az a./-nál leírtak szerint végezzük (10 mg 162,  $10^h/60^\circ$ , 4 ekviv.  $\text{Hg(OAc)}_2$ ). A reakcióelegyet feldolgozva a 164 acetáthoz jutunk (olaj!), melyet metanolos oldatban, 0°C-on részletekben adagolt bór-hidriddel redukálunk. A reakcióelegy PRK-s tisztítása ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  PF<sub>254+366</sub>,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (50:1.5),  $R_F$  99>162) után 3.5 mg 162-t és 1 mg 99-et nyerünk.

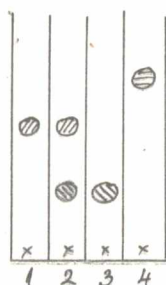
-----



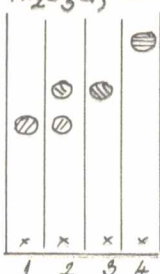
1.6 mg ( $4 \cdot 10^3$  mmol) 162 1.5 ml jégecetben készült oldatához 60°C-on 0.2 ml (2 ekviv.)  $\text{Pb(OAc)}_4$ -oldatot<sup>+</sup> adunk, az oxidáció 15 percet igényel. Az oldatot 2 ml diklórmétánnal higitjuk, majd részletekben adagolt bór-hidriddel redukálunk. VRK szerint a reakcióelegy 162 és 99 (8:2) arányú keveréke, a reakcióban  $\alpha$ -johimbin(16) nem keletkezett.

<sup>+</sup>0.1 n  $\text{Pb(OAc)}_4$ /jégecetben

K<sub>6</sub>-G, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:0.5)



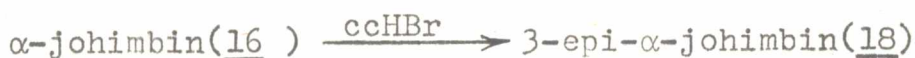
Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>G, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:0.15)



1. kiinduló 162
2. reakcióelegy az ox./red. után
3. 99
4. α-johimbin(16)

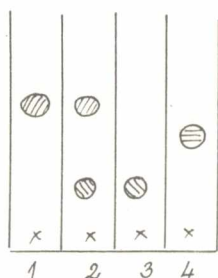
.....

### 39./ Savkatalizált C<sub>3</sub>-epimerizáció



10 mg term.α-johimbint jégcet és cc hidrogén-bromid (1:1) elegyében (3 ml) 16 órán át 120°C-on melegítünk. A vákuumbepárlás után visszamaradó anyagot metanolos szuszpenzióban diazometán éteres oldatának feleslegével kezeljük.

A reakcióelegy VRK-s analízise szerint csupán 10%-os epimerizáció játszódott le, és a keletkezett termék azonos a 37./ szerint előállított 3-epi-α-johimbinnel. (A reakcióban 160 nem keletkezett.)

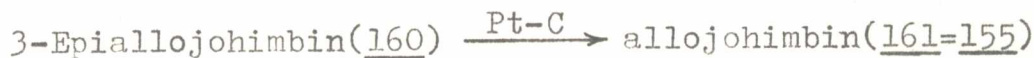


CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:0.5)

1. kiinduló 16
2. reakcióelegy: 16 + 18
3. a 37./ szerint előállított 18
4. 160

.....

### 40./ Katalitikus C<sub>3</sub>-epimerizáció



50 mg 160-at metanolos oldatban (10 ml) Pt-C katalizátorral (50 mg, 10%-os Merck) 55 órán át hidrogén-atmoszfé-

rában kevertetünk. A katalizátorról leszűrt oldatot bepárolva 45 mg terméket kapunk, melyben 160/161 aránya (8:2). A keverékből - PRK-s elválasztás után - 20 mg változatlan 160 mellett 6 mg (12%) 161-et nyerhetünk ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  PF<sub>254+366</sub>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:0.5),  $R_F$  161>160). A 160  $\rightarrow$  161 epimerizációban és a 101  $\rightarrow$  155 redukcióban kapott anyagok a természetes allojohimbinnel azonosak (IR, VRK).

.....

### 3.6. Sztereoizomer johimbinonok redukciója

#### 41./ Nátrium-bór-hidrides redukciók

##### a./ Johimbinon(72) $\longrightarrow$ 1 + 11

0.50 g (1.4 mmol) 72 50 ml metanolban készült, 0°C-os szuszpenziójához részletekben nátrium-bór-hidridet adunk, a redukciót VRK-követjük ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5:0.8),  $R_F$  72>1>11). A bór-hidrid feleslegét jégecettel elbontjuk, a vákuumbepárlás utáni maradékot vízzel eldörzsöljük, az oldatot kloroformmal (5x15 ml) extraháljuk. Utóbbi oldatból 0.40 g nyersterméket kapunk, melyet PRK-val tisztítunk ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  PF<sub>254+366</sub>,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (100:2),  $R_F$  1>11). Az elválasztás után 60 mg (12%) johimbint(1) és 280 mg (56%)  $\beta$ -johimbint (11) nyertünk.

-----

##### b./ Allojohimbinon(101) $\longrightarrow$ 16 + 98 + 99 + 155

Lásd a 140. oldalon.

-----



c./ 3-Epiallojohimbinon(148)  $\longrightarrow$  160 + 162

0.50 g (1.4 mmol) 148-nak 30 ml metanol/diklórmétán (2:1)-ben készült oldatához, 10°C-on, részletekben nátrium-bór-hidridet adunk, a redukciót VRK-n követjük (Hex/MeCOEt/MeOH (5:2.5:0.8),  $R_F$  148 > 160 > 162). A reakcióelegyet az a./-szerint feldolgozva 0.45 g nyersterméket kapunk, mely NMR és VRK szerint 160 és 162 alkoholok (4:6) arányu keveréke (a  $C_{17}$ -H és  $CO_2CH_3$ -protonok alapján számított érték).

Az izomerkeveréket különböző oldószerekből történő ismételt átkristályosítással sem lehetett szétválasztani. Kromatográfiás izolálásuk igen veszteséges.

A nyert alkoholok a 157a illetőleg a 158a-ból előállított termékekkel azonosak voltak (IR, NMR, MS).

.....

#### 42./ Katalitikus redukciók

a./ Johimbinon(72)  $\xrightarrow{Pt-C}$  1 + 11

21 mg 72-t jégecetes oldatban (12 ml) Pt-C katalizátorral (16 mg, 10%-os Merck) hidrogénezünk, a redukciót VRK-n követjük (2 ekviv. felvétele kb. 30-40<sup>h</sup>). A katalizátorról leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot kloroformba átvesszük. 18 mg nyersterméket nyerünk, mely NMR és VRK szerint johimbin(1) és  $\beta$ -johimbin(11) 6:4 arányu keveréke (VRK:  $Al_2O_3$  G,  $CHCl_3$ /MeOH (5:0.1),  $R_F$  1 > 11).

-----

b./ Allojohimbinon(101)  $\xrightarrow{PtO_2}$  98 + 99

0.20 g (0.57 mmol) 101-et metanolos oldatban (25 ml)  $PtO_2$  katalizátorral (0.15 g, Merck) 10 at-n, 25 órán át autoklávban hidrogénezünk. A katalizátorról leszűrt oldatot bepároljuk, a kapott nyersterméket oszlop- vagy rétegekromatográfiával tisztítjuk.

Oszlop: szilikagél 0.05-0.2 mm, 1:250mm,  $\phi$ :10 mm

oldószer			termék	PRK: PF <sub>254+366</sub> , Hex/MeCOEt/MeOH (100:50:16), R <sub>F</sub> <u>101</u> > <u>98</u> > <u>99</u>
Hex	MeCOEt	MeOH		
5	.	.	<u>101</u>	
5	.....1.2.....	.	<u>98</u>	
	2.5.....	.		
5.....	2.5....	1 ...	<u>99</u>	

A PRK-val tisztított nyerstermékből 80 mg (40%) változatlan 101-et, 40 mg (20%) 98-at és 10 mg (5%) 99-et nyertünk.

Összefoglaló táblázat a redukciónál használt kísérleti feltételekről:

katali- zátor	<u>101</u> mg/ kat. mg.	oldó- szer	ml	nyomás at	idő h	alkohol %
Pt-C	50/50	AcOH	15	1	30	10
Pt-C	50/150	AcOH	25	5	20	40
Pt-C	50/50	MeOH	20	10	20	-*
PtO <sub>2</sub>	50/50	MeOH	25	10	20	40
PtO <sub>2</sub>	200/150	MeOH	25	10	25	40

Kiértékelés: VRK-val

\* FeSO<sub>4</sub>-hozzátétellel

-----

c./ 3-Epiallojohimbinon(148)  $\xrightarrow{\text{Pt-C}}$  160 + 162

0.15 g (0.42 mmol) 148-t jégecetes oldatban (20 ml) Pt-C katalizátorral (0.15 g, 10%-os Merck) 40 órán át hidrogénezünk (VRK: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5:0.5), R<sub>F</sub> 148>160>162). A katalizátorról leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot p<sub>H</sub> 8-nál kloroformba átvesszük, 0.13 g nyersterméket nyerünk, mely 80-85%-ban a 160 alkohol. Az oszlop-kromatográfiás tisztítás után 60 mg (40%) 160-at és 10 mg (6.5%) 162-t kapunk (adszorbens: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Brockmann II-III, eluálás: Hex/10-30% MeCOEt-Hex eleggyel).

.....

## Ö s s z e f o g l a l á s

A johimbin(1) és sztereoiszomerjei (2. ábra, 9. old.) napjainkban is jelentős szerepet játszanak a természetes szerves anyagok kémiájában. A terület iránt megmutatkozó fokozott érdeklődést a nagyszámu izomer változatos sztereokémiai és farmakológiai tulajdonságai magyarázzák.

Az MTA Alkaloidkémiai Tanszéki Kutatócsoport az 1960-as évek közepén kezdett johimbinalkaloidokkal foglalkozni. Munkánk megkezdésekor a hét természetes és a három epimerizációval nyert izomer közül csupán egyetlen egynek, a pszeudojohimbinnek az előállítása volt ismert, és a többi, főként a D/E-cisz vázas alkaloidok szintézise még megoldásra várt. Ezért Kutatócsoportunk elsősorban ennek megvalósítását tűzte ki egyik céljául.

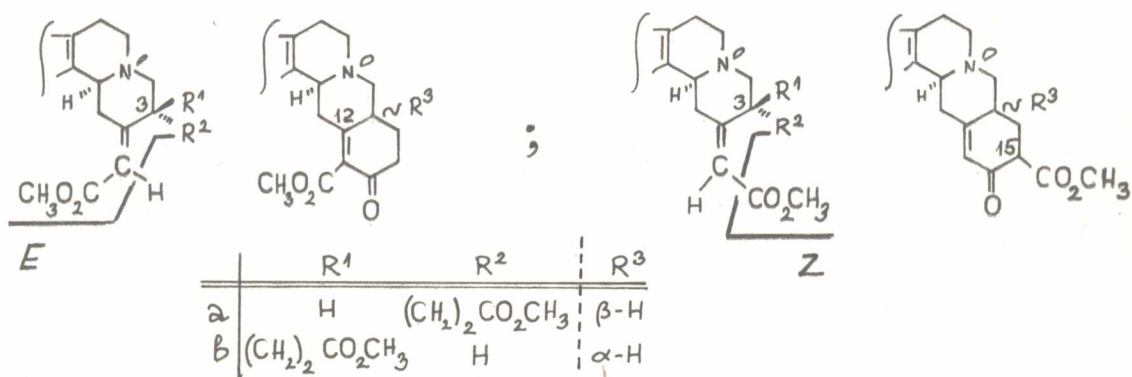
A normálvez főalkaloidjainak, a johimbinnek(1) és a  $\beta$ -johimbinnek(11) előállításáról 1965-ben számoltunk be<sup>124</sup>, majd a sztereokémiai problémák részletes kidolgozása után figyelmünket a D/E-cisz anellált alkaloidokra irányítottuk. A johimbánvázas vegyületek körében végzett korábbi munkánkról a 8. ábra (37. old.) nyújt áttekintést.

Disszertációmban alkaloidkémiai kutatásaink legújabb eredményeiről számoltam be. A johimbinalkaloidok irodalmának és sztereokémiájának rövid áttekintése után bemutattam a sztereoiszomer johimbinonok előállítására kidolgozott új, regioszelektív eljárásunkat, majd ismertettem az allo- és epiallovázis alkaloidok szintézisével kapcsolatos kutatási tevékenységünket. A disszertáció témáját összefoglalva:

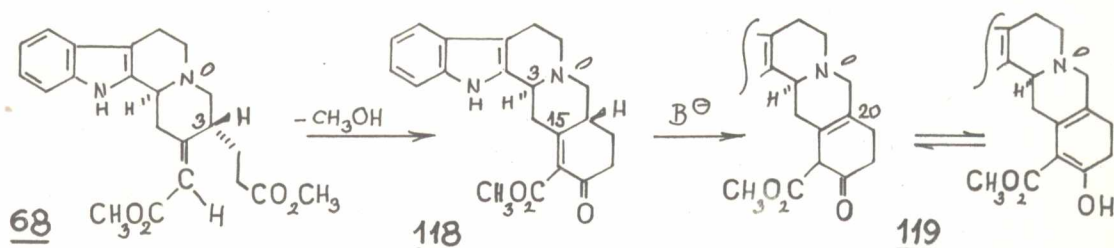
1./ Igazoltuk, hogy telitetlen-telített vegyes észterek Dieckmann-kondenzációja olyan regioszelektív folyamat, mely-



ben a végtermék szerkezetét a kiinduló izomer sztereokémiai viszonyai - a kettőskötés és a szomszédos helyettesítő térállása - egyértelműen meghatározzák:



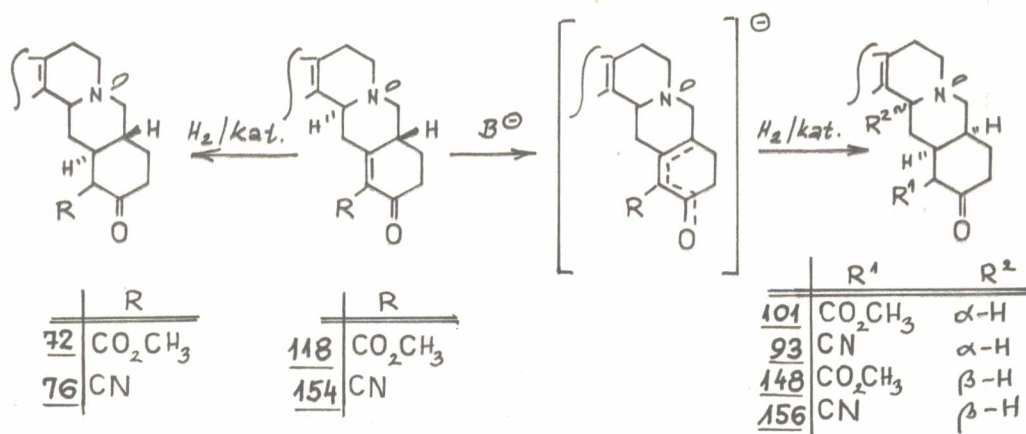
A gyűrűzárás primer termékeként keletkező 15,16-dehidrojo-himbinon(118) bázis hatására dekonjugált izomerjévé, a kettőskötést anellációban tartalmazó 15,20-dehidrojo-himbinonná (119) alakítható:



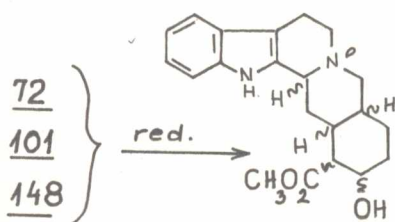
Telitetlen vegyületekből kiinduló regioszelektív gyűrűzárásainkat nitril-észterekre is kiterjesztettük. A vinillog Dieckmann-kondenzációk sikeres alkalmazásával johimbánvázis vegyületek előállításának - minden korábbi eljárásunknál nagyobb teljesítőképességgel - új módszerét dolgoztuk ki.

a./ Segítségével egyetlen intermedierből (118) ki-

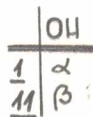
indulva, csupán a reakciókörülmények változtatásával, mindhárom leggyakrabban előforduló johimbán-gyűrűrendszer előállítható. A D/E-gyűrűanelláció ily módon történő irányítása az irodalomban eddig ismeretlen volt.



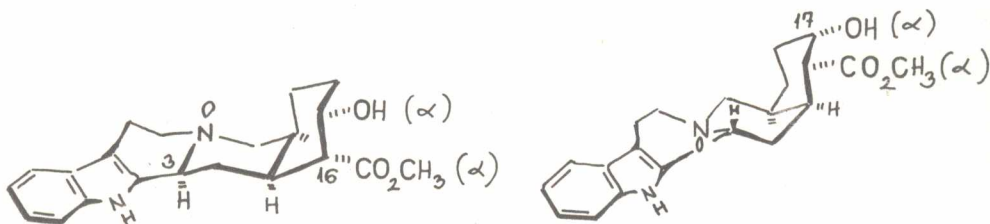
b./ A sztereoizomer johimbinonok (72, 101, 148) egyszerű előállításával így valamennyi johimbinalkaloidot hozzáférhetővé tettünk. Ezek közül elsőként szintetizáltuk a johimbint(1), β-johimbint(11), allojohimbint(155), α-johimbint(16) és a 3-epiallojohimbint, valamint négy, eddig még nem izolált sztereoizomert (83, 98, 99, 162) is előállítottunk.



c./ A johimbin(1) és β-johimbin(11) szintézisére kidolgozott korábbi eljárásunkat<sup>124,125</sup> módosítva a két alkaloid rövidített, regio- és sztereoszelektív szintézisét is megvalósítottuk:

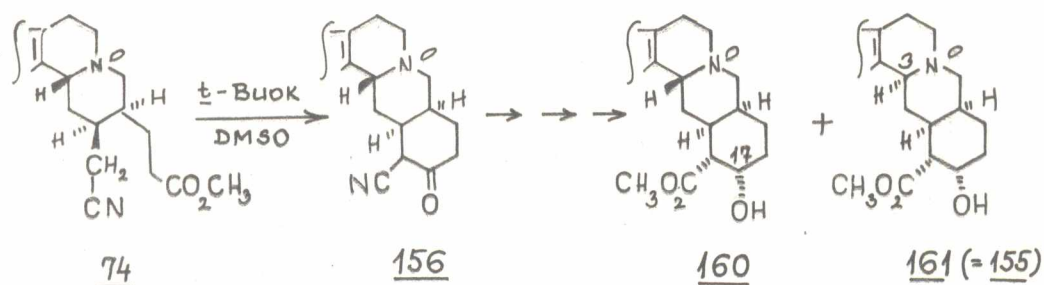


2./ Az allovázas johimbin-izomerek valamennyi lehetséges sztereoizomerjének előállításával egyértelműen bizonyítottuk, hogy a természetes allojohimbin térszerkezetét korábban tévesen tüntették fel. Megállapítottuk ezen alkaloid, valamint C<sub>3</sub>-as epimerjének helyes térszerkezetét, és módosítottuk az irodalomban ismert térképleteket:

3-epiallojohimbin(160)

3./ Az epiallojohimbin módosított térszerkezetének helyességét konfiguratív korrelációs vizsgálatokkal, valamint egy, az előzőtől független szerkezetbizonyító eljárással igazoltuk:





4./ Alkaloidszintéziseink - egy kivétellel - első szintézisek.

A johimbin-sztereoizomerekről készített szinképgyűjtemé-  
nyünk az ujonan izolált johimbinalkaloidok azonosításához  
értékes segítséget nyújthat.

A disszertáció témáját a 25. ábrán tekinthetjük át (lásd a  
függelékben), ugyancsak itt találjuk a témához tartozó köz-  
leményeket is.

• + • + • + • + • + •

Irodalomjegyzék

- 1./ H.G.Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin, 1961.
- 2./ The Alkaloids. Chemistry and Physiology (R.H.F.Manske, ed.), Academic Press, New York,
  - a./ L.Marion in Vol.II(1952), p. 369,
  - b./ J.E.Saxton in Vol.VII(1960), p.4,
  - c./ E.Schlittler in Vol.VIII(1965), p.287,
  - d./ R.H.F.Manske in Vol.VIII(1965), p.694,
  - e./ H.J.Monterio in Vol.IX(1968), p.145, 166, 181.
- 3./ Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products (L.Zechmeister, ed.), Springer-Verlag, Wien - New York,
  - a./ A.Chatterjee, Rauwolfia Alkaloids, Vol.X(1953), p.390,
  - b./ A.Chatterjee, S.C.Pakrashi, Recent Developments in the Chemistry and Pharmacology of Rauwolfia Alkaloids, Vol.XIII(1956), p.346,
  - c./ K.Bieman, Mass Spectrometry of Selected Natural Products, Vol.XXIV(1966), p.1,
  - d./ G.A.Morrison, Conformational Analysis of Some Indole Alkaloids, Vol.XXV(1967), p.269,
  - e./ E.Winterfeldt, Stereoselektive Totalsynthese von Indolalkaloiden, Vol.XXXI(1974), p.469.
- 4./ G.F. Smith in Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IV/C. (E.H.Rodd, ed.) Elsevier, Amsterdam 1960, p.2088.
- 5./ G.A.Swan, An Introduction to the Alkaloids, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1967.
- 6./ Chemistry of the Alkaloids, (S.W.Pelletier ed.), Van Nostrand Reinhold, New York, 1967.
- 7./ R.F.Raffauf, A Handbook of Alkaloids and Alkaloid Containing Plants. Wiley-Interscience, New York, 1970.

- 8./ W.I.Taylor, Indole Alkaloids, Pergamon Press, Oxford, 1966.
- 9./ a./ M.Hesse, Indolalkaloide in Tabellen, Springer-Verlag, Berlin, 1964.  
b./ Ergänzungswerk, Springer-Verlag, Berlin, 1968.
- 10./ a./ Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids, (J.Holubek and O.Štrouf eds.), Vol.I(1965)-Vol.IV.(1970), Nakladatelstvi ČSAV, Prague.  
b./ The Sadtler Standard Spectra, publ. by Sadtler Research Laboratories Inc., Philadelphia (1967-).  
c./ N.Neuss, Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids, Lilly Research Laboratories, Indianapolis. Edn. 1954, 1955, 1960, 1961, 1962.  
d./ K.Yamaguchi, Spectral Data of Natural Products, Vol. I, Elsevier, Amsterdam, 1970.  
e./ A.I.Scott, Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Press, Oxford, 1964.  
f./ A.W.Sangster, K.L. Stuart, Ultraviolet Spectra of Alkaloids, Chem.Rev., 65, 69 (1965).  
g./ H.Budzikiewicz, C.Djerassi, D.H.Williams, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol.I, Alkaloids, Holden-Day, San Francisco, 1964.  
h./ H.Budzikiewicz, C.Djerassi, D.H.Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day, San Francisco, 1967.  
i./ G.Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse Organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim, 1966.  
j./ P.Crabbe, ORD and CD in Chemistry and Biochemistry, An Introduction, Academic Press, New York, 1972.



- k./ Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. III, (A.R.Katritzky, ed.), Academic Press, New York, 1971; UV, MS, ORD, CD, MCD.
- 11./ K.W.Bentley, Elucidation of Structures by Physical and Chemical Methods, Vol.XI, Part 2 (Technique of Organic Chemistry, A.Weissberger, ed.), Interscience, New York, 1963, pp. 976, 1033.
- 12./ T.Robinson, The Biochemistry of Alkaloids, Springer-Verlag, Berlin, 1968.
- 13./ J.B.Hendrickson, The Molecules of Nature, W.A.Benjamin, New York, 1963. 2nd edn. 1973.
- 14./ R.Ramage, Alkaloid Biosynthesis in "Essays in Chemistry", Vol.5(J.N.Bradley, R.D.Gillard, R.T.Hudson, eds.), Academic Press, London - New York, 1973, p.99.
- 15./ E.Winterfeldt, Chimia (Switz.), 25, 394 (1971).
- 16./ E.L.Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill, New York, 1962.
- 17./ E.L.Eliel, N.L.Allinger, S.J.Angyal, G.A.Morrison, Conformational Analysis, Interscience, New York, 1965, a./ p.256, b./ p.282, c./ p.96.
- 18./ Topics in Stereochemistry (N.L.Allinger, E.L.Eliel eds.), Interscience, New York, a./ J.H.Hirsch, Conformational Energies, Vol.1(1967), p.199, b./ D.R.H.Barton, O.Hassel, Conformational Analysis, Vol.6(1971), p.1, c./ H.O.Kalinowsky, H.Kessler, Fast Isomerisation about Double Bonds. Vol.7(1972), p.295.
- 19./ R.A.Lucas in Progress in Medicinal Chemistry, Vol.III (D.P.Ellis, D.B.West, eds.), Butterworth, London, 1964, p.153.
- 20./ J.D.Albright, N.H.Conroy, L.Goldmann, A.C.Osterberg, J.Med.Chem., 14, 571 (1971).

- 21./ a./ G.Sain-Truf, J.C.Perche, Chim.Ther., 8, 672 (1973),  
C.A., 81, 13677y (1974).  
b./ Fr.Demande 2.183 578, C.A. 81, 4111g (1974).
- 22./ MTP International Review of Science. Organic Chemistry,  
Serie One (D.H.Hey, ed.), Vol.9, Alkaloids (K.Wiesner,  
ed.), Butterworth, London, 1973, és az ott idézett  
irodalom.
- 23./ The Alkaloids. A Specialist Periodical Report. The Chemi-  
cal Society, Burlington House, London. Senior Reporter  
J.E.Saxton  
a./ Vol.1(1971) Chap.2, p.31, A.R.Battersby, Biosynthesis  
of Terpenoid Indole Alkaloids.  
b./ Vol.1(1971), Chap.13, p.150,  
c./ Vol.2(1972), Chap.13, p.209, } J.A.Joule:Indole  
d./ Vol.3(1973), Chap.11, p.187, } Alkaloids  
e./ Vol.4(1974), Chap.12, p.280.)
- 24./ a./ M.M.Janot, R.Goutarel, E.Warnhoff, A.Le Hir, Bull.  
Soc. Chim. France, 1961, 637 - és az ott idézett  
irodalom,  
b./ J.Trojanek, K.Blahá, Lloydia, 29, 149 (1966),  
c./ J.Le Men, W.I.Taylor, Experientia, 21, 508 (1965).
- 25./ a./ W.F.Trager, C.M.Lee, A.H.Beckett, Tetrahedron, 23,  
365, 375 (1967) - és az ott idézett irodalom,  
b./ Szántay Cs., Magy.Kém.Lapja, 1971(10), 490.
- 26./ a./ W.E.Rosen, J.N.Shoolery, J.Amer.Chem.Soc., 83,  
4816 (1961),  
b./ W.E.Rosen, Tetrahedron Lett., 1961, 481.  
c./ W.E.Rosen, J.Org.Chem., 30, 2044 (1965).
- 27./ O.Hesse, Ber.Deut.Chem.Ges., 13, 2308 (1880).
- 28./ a./ W.Klyne, Chem.Ind.(London), 1953, 1032,  
b./ C.Djerassi, R.Riniker, B.Riniker, J.Amer.Chem.Soc.,  
78, 6362 (1956),

- c./ Y.Ban, O.Yonemitsu, Tetrahedron, 20, 2877 (1964)  
- és az ott idézett irodalom.
- d./ N.Finch, C.W.Gemenden, J.H.Hsu, A.Kerr, G.A.Sim, W.I.Taylor, J.Amer.Chem.Soc., 87, 2229 (1965).
- 29./ a./ G.Barger, E.Field, J.Chem.Soc., 1915, 1025.  
b./ G.Barger, C.Scholz, J.Chem.Soc., 1933, 614.  
c./ E.Wintenstein, M.Walter, Helv.Chim.Acta, 10, 577 (1927).  
d./ J.P.Wibaut, F.Mendlic, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas, 50, 91 (1931).  
e./ G.Hahn, E.Kappers, H.Ludewig, Chem.Ber., 67, 686 (1934).  
f./ G.R.Clemo, G.A.Swan, J.Chem.Soc., 1946, 617.
- 30./ B.Witkop, Liebigs Ann.Chem., 554, 83 (1934), J.Amer.Chem.Soc., 71, 2559 (1949).
- 31./ G.A.Swan, J.Chem.Soc., 1950, 1534.
- 32./ E.E.van Tamelen, M.Shamma, P.Aldrich, J.Amer.Chem.Soc., 76, 950 (1954), idem, ibid., 78, 4628 (1956).
- 33./ E.C.Cockson, Chem.Ind.(London), 1953, 337. The Stereochemistry of Alkaloids.
- 34./ J.D.Albright, L.A.Mitscher, L.Goldman, J.Het.Chem., 7, 623 (1970) - és az ott idézett irodalom.
- 35./ a./ M.M.Janot, R.Goutarel, Bull.Soc.Chim.France, 1949, 509, 659,  
b./ M.M.Janot, R.Goutarel, A.Le Hir, M.Amin, V.Prelog, Bull.Soc.Chim.France, 1952, 1085,  
c./ A.Le Hir, R.Goutarel, Bull.Soc.Chim.France, 1953 1023.
- 36./ A.Chatterjee, S.Ghosal, J.Indian Chem.Soc., 38, 797 (1961).
- 37./ A.Chatterjee, A.K.Bose, S.Pakrashi, Chem.Ind.(London), 1954, 491, idem, Naturwissenschaften, 41, 215 (1954).



- 38./ M.M.Janot, R.Goutarel, M.Amin, C.R.Acad.Sci.(Paris),  
230, 2041 (1950).
- 39./ A.Le Hir, M.M.Janot, R.Goutarel, Bull.Soc.Chim.France,  
1953, 1027.
- 40./ a./ M.M.Janot, R.Goutarel, Bull.Soc.Chim.France, 1946,  
535,  
b./ A.Le Hir, C.R.Acad.Sci.(Paris), 234, 2613 (1952).
- 41./ a./ H.B.MacPhillamy, L.Dorfman, C.F.Huebner, E.Schlittler,  
A.F.St.Andrè, J.Amer.Chem.Soc., 77, 1071 (1955),  
b./ H.B.MacPhillamy, C.F.Huebner, E.Schlittler, A.F.St.  
Andrè, R.R.Ulshafer, J.Amer.Chem.Soc., 77, 4335  
(1955),  
c./ C.F.Huebner, A.F.St.Andrè, E.Schlittler, A.Uffer,  
J.Amer.Chem.Soc., 77, 5725 (1955).
- 42./ P.E.Aldrich, P.A.Diassi, D.F.Dickel, C.M.Dylion, P.D.  
Hance, C.F.Huebner, B.Korzun, M.E.Kuehne, L.H.Liu,  
H.B.MacPhyllamy, E.W.Robb, D.K.Roychaudhuri, E.Schlittler,  
A.F.St.Andrè, E.E.van Tamelen, F.D.Weisenborn, E.Wenkert,  
O.Wintersteiner, J.Amer.Chem.Soc., 81, 2481 (1959) - és  
az ott idézett irodalom.
- 43./ a./ F.E.Bader, D.F.Dickel, R.A.Lucas, E.Schlittler,  
Experientia, 10, 298 (1954),  
b./ F.E.Bader, D.F.Dickel, C.F.Huebner, R.A.Lucas,  
E.Schlittler, J.Amer.Chem.Soc., 77, 3547 (1955).
- 44./ P.A.Diassi, R.M.Palmer, J.Org.Chem., 26, 3577 (1961).
- 45./ a./ C.F.Huebner, D.F.Dickel, Experientia, 12, 250 (1956),  
b./ C.F.Huebner, E.Schlittler, J.Amer.Chem.Soc., 79,  
250 (1957).
- 46./ a./ A.Hofmann, Helv.Chim.Acta, 37, 314 (1954).  
b./ A.Hofmann, Helv.Chim.Acta, 37, 849 (1954),  
c./ A.Le Hir, R.Goutarel, M.M.Janot, A.Hofmann, Helv.  
Chim.Acta, 37, 2161 (1954),

- d./ R.Goutarel, A.Hofmann, M.M.Janot, A.Le Hir, N.Neuss,  
Helv.Chim.Acta, 40, 156 (1957).
- 47./ a./ E.E.van Tamelen, M.Shamma, A.W. Burgstahler, J.  
Wolinsky, R.Tamm, P.E.Aldrich, J.Amer.Chem.Soc.,  
80, 5006 (1958),  
b./ idem, ibid., 91, 7315 (1969).
- 48./ A.Le Hir, E.W.Warnhoff, C.R.Acad.Sci.(Paris), 246,  
1564 (1958).
- 49./ Brit P. 910 316, Roussel-UCLAF S.A., C.A., 58, 7992  
(1963).
- 50./ A.Le Hir, R.Goutarel, M.M.Janot, C.R.Acad.Sci.(Paris),  
235, 63, (1952), Bull.Soc.Chim.France, 1952, 1091.
- 51./ E.Wenkert, L.H.Liu, Experientia, 11, 302 (1955).
- 52./ T.H.van der Meulen, G.J.M.van der Kerk, Rec.Trav.Chim.  
Pays-Bas, 83, 141, 148 (1964).
- 53./ A.Hofmann, Helv.Chim.Acta, 38, 536 (1955).
- 54./ R.H.Burnell, Nguyễn-Thi-Sen, Phytochemistry, 10, 895  
(1970).
- 55./ F.Bohlmann, Angew.Chem. 69, 641 (1957), Chem.Ber., 91,  
2157 (1958), Chem.Ber., 92, 1798 (1959).
- 56./ a./ E.Wenkert, D.K.Roychaudhuri, J.Amer.Chem.Soc., 78,  
6417 (1956),  
b./ E.Wenkert, D.K.Roychaudhuri, J.Amer.Chem.Soc., 80,  
1613 (1958), és az ott közölt irodalom.
- 57./ G.C.Morrison, W.A.Cetenko, J.Shavel, J.Org.Chem., 32,  
2768 (1967), és az ott közölt irodalom.
- 58./ a./ W.Klyne, R.J.Swan, N.J.Dastoor, A.A.Gorman, H.  
Schmid, Helv.Chim.Acta, 50, 115 (1967),  
b./ N.J.Dastoor, A.A.Gorman, H.Schmid, Helv.Chim.Acta,  
50, 213 (1967),  
c./ L.Bartlet, N.J.Dastoor, J.Hrbek, W.Klyne, H.Schmid,  
G.Snatzke, Helv.Chim.Acta, 54, 1238 (1971).

- 59./ M.Uskokovic, H.Bruderer, C.von Planta, T.Williams, A.Brossi, J.Amer.Chem.Soc., 86, 3364 (1964).
- 60./ G.van Binst, J.C.Nouls, J.Chem.Soc. C, 1970, 150.
- 61./ H.Zinnes, R.A.Comes, J.Chavel Jr, J.Org.Chem., 30, 105 (1965) - és az ott idézett irodalom.
- 62./ a./ G.W.Gribble, R.B.Nelson, G.C.Lewy, G.L.Nelson, J.C.S.Chem.Comm., 1972, 703,  
b./ E.Wenkert, D.W.Cochran, E.W.Hagaman, F.M.Schell, N.Neuss, J.Amer.Chem.Soc., 95, 4990 (1973),  
c./ R.H.Lewin, I.Y.Lallemand, J.D.Roberts, J.Org.Chem., 38, 1983 (1973).
- 63./ C.R.Hutchinson, J.Amer.Chem.Soc., 96, 5609 (1974).
- 64./ J.D.Albright, L.A.Mitscher, L.Goldman, J.Org.Chem., 28, 38 (1963).
- 65./ Ch.P.Rader, G.E.Wicks, R.L.Young, H.S.Aaron, J.Org.Chem., 29, 2252 (1965).
- 66./ E.E.Smissman, J.Pengman Li, M.W.Creese, J.Org.Chem., 35, 1352 (1970).
- 67./ H.Rischke, J.D.Wilcock, E.Winterfeldt, Chem.Ber., 106, 3106 (1973).
- 68./ M.Maes, R.Ottinger, J.Reisse, G.Chiurdoglu, Tetrahedron, 25, 5163 (1969).
- 69./ J.W.Emsley, J.Feeney, L.M.Sutcliffe, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Vol.2 Pergamon Press, Oxford, (1966), p. 705.
- 70./ a./ M.Shamma, J.M.Richey, J.Amer.Chem.Soc., 85, 2507 (1963),  
b./ E.Smith, R.S.Jaret, R.J.Shine, M.Shamma, J.Amer.Chem.Soc., 89, 2469 (1967).
- 71./ M.J.Allen, J.Chem.Soc., 1960, 4904, idem, ibid., 1961, 4252



- 72./ a./ S.R.Johns, J.A.Lamberton, A.A.Sioumis, Aust.J.Chem., 22, 801 (1969),  
b./ J.Trojanek, Z.Koblicova, K.Blahá, Collect.Czech. Chem. Commun., 33, 2950 (1968).
- 73./ a./ T.R.Govindachari, N.Viswanathan, B.R.Pai, T.S.Savitri, Tetrahedron Lett., 1964, 901,  
b./ idem, Tetrahedron, 21, 2951 (1965).
- 74./ A.J.Gaskel, J.A.Joule, Tetrahedron, 23, 4053 (1967),  
és az ott idézett irodalom.
- 75./ J.Poisson, Ann.Chim.(Paris), 9, 99 (1964), C.A. 61, 9351g(1964). Recent research on the pseudoquinone and johimbine alkaloids. Review.
- 76./ a./ W.O.Godtfrendsén, S.Vandegál, Acta Chim.Scand., 10, 1414 (1956),  
b./ idem, ibid., 11, 1013 (1957).
- 77./ F.L.Weisenborn, P.A.Diassi, J.Amer.Chem.Soc., 78, 2022 (1956).
- 78./ a./ F.L.Weisenborn, H.E.Applegate, J.Amer.Chem.Soc., 78, 2021 (1956),  
b./ F.L.Weisenborn, J.Amer.Chem.Soc., 79, 4818 (1957).
- 79./ A.L.Harold, B.MacPhillamy, M.M.Robinson, US.Pat. 3 118 893 C.A., 60, 10739a (1964).
- 80./ E.Wenkert, D.K.Roychaudhuri, J.Org.Chem., 21, 1315 (1956).
- 81./ E.Farkas, E.R.Lavagnino, R.T.Rapala, J.Org.Chem., 22, 1261 (1957).
- 82./ R.Stainier, H.P.Husson, Ch.L.Lapierre, J.Pharm.Belg., 28, 307(1973), C.A., 79, 79018z (1973).
- 83./ H.Rönsch, J.Prakt.Chem., 314, 382 (1972).
- 84./ S.Sakai, A.Kubo, K.Katano, N.Shinma, K.Sasago, Yakugaku Zasshi (J.Pharm.Soc.Japan), 93, 1165 (1973), C.A., 79, 137336q (1973).

- 85./ J.D.Albright, L.Goldman, J.Amer.Chem.Soc., 91, 4317 (1969).
- 86./ L.A.Mitscher, J.K.Paul, L.Goldman, P.River, Experientia, 19, 195 (1963).
- 87./ P.A.Diassi, C.M.Dylion, J.Amer.Chem.Soc., 80, 3746 (1958).
- 88./ a./ J.D.Albright, L.Goldmann, J.Org.Chem., 30, 1107 (1965),  
b./ J.D.Albright, L.Goldmann, J.Amer.Chem.Soc., 89, 2416 (1967).
- 89./ F.E.Ziegler, J.G.Sweeny, J.Org.Chem., 34, 3545 (1969).
- 90./ P.R.Benoit, R.H.Burnell, J.D.Medina, Can.J.Chem., 45, 725 (1967).
- 91./ G.Spiteller, M.Spiteller-Friedman, Monatsh.Chem., 93, 795 (1962).
- 92./ R.Goutarel, A.Le Hir, J.Poisson, M.M.Janot, Bull.Soc. Chim.France, 1954, 1481.
- 93./ R.R.Arndt, C.Djerassi, Experientia, 21, 566 (1965).
- 94./ K.T.Potts, D.R.Liljegren, J.Org.Chem., 28, 3066 (1963).
- 95./ a./ J.A.Beisler, Tetrahedron, 26, 1961 (1970),  
b./ J.A.Beisler, Chem.Ber., 103, 3360 (1970).
- 96./ L.D.Antonaccio, N.A.Pereira, B.Gilbert, H.Verbrueggen, H.Budzikiewicz, J.Amer.Chem.Soc., 84, 2161 (1962).
- 97./ G.Stork, R.N.Guthikonda, J.Amer.Chem.Soc., 94, 5109 (1972).
- 98./ R.N.Guthikonda, Diss.Abstr.Int.B., 32(10), 5690 (1972). C.A., 77, 62200p (1972).
- 99./ M.Shamma, The Isoquinoline Alkaloids. Chemistry and Pharmacology. Academic Press, New York, 1972, Ch.16, p. 293
- 100./ R.B.Woodward, F.E.Bader, H.Bickel, A.J.Frey, R.W. Kierstead, J.Amer.Chem.Soc., 78, 2023 (1956), idem, Tetrahedron, 2, 1 (1958).

- 101./ a./ G.C.Morrison, W.A.Cetenko, J.Shavel Jr., J.Org.Chem. 31, 2695 (1966),  
b./ idem, ibid., 32, 4089 (1967).
- 102./ G.C.Morrison, W.A.Cetenko, J.Shavel Jr., J.Heterocycl. Chem., 6, 577 (1969).
- 103./ S.Corsano, L.Panizzi, Ann.Chim.(Roma), 48, 1025 (1958), C.A., 53, 10267d (1959).
- 104./ G.Stork, R.K.Hill, J.Amer.Chem.Soc., 76, 949 (1954).
- 105./ E.Wenkert, K.G.Dave, F.Haglid, J.Amer.Chem.Soc., 87, 5461 (1965).
- 106./ E.Wenkert, K.G.Dave, C.T.Gnewuch, P.W.Sprague, J.Amer. Chem.Soc., 90, 5251 (1968), E.Wenkert, G.D.Reynolds, Synth.Comm., 3, 241 (1973).
- 107./ E.Winterfeldt, Chem.Ber., 97, 2463 (1964).
- 108./ a./ H.P.Husson, L.Chevolot, Y.Langlois, C.That, P.Potier, J.C.S.Chem.Comm., 1968, 930,  
b./ C.That, Th.Imbert, H.P.Husson, P.Potier, Bull.Soc. Chim.France, 1973, 2010.
- 109./ R.J.Sundberg, The Chemistry of Indoles. Academic Press, New York, 1970. a./ p. 246, - és az ott idézett irodalom,  
b./ p. 236-275.
- 110./ P.G.Philpott, A.M.Parsons, J.Chem.Soc., 1958, 3018.
- 111./ K.Naito, O.Nagase, Yakugaku Zasshi, (J.Pharm.Soc.Japan), 80, 629 (1960), C.A., 54, 22700d (1960).
- 112./ J.D.Wilcock, E.Winterfeldt, Chem.Ber. 107, 975 (1974).  
- és az ott idézett irodalom.
- 113./ T.Kametani, M.Takeshita, F.Satoh, Yakugaku Zasshi (J. Pharm.Soc.Japan), 94, 261 (1974).
- 114./ T.Kametani, M.Kajiwara, K.Fukomoto, Tetrahedron, 30, 1053 (1974).
- 115./ K.Mori, I.Takemoto, M.Matsui, Agr.Biol.Chem.(Japan), 36, 2605 (1972).



- 116./ G.B.Kline, J.Amer.Chem.Soc., 81, 2251 (1959).
- 117./ F.V.Brutcher, W.D.Vanderwerff, B.Dreikorn, J.Org.Chem., 37, 297 (1972).
- 118./ a./ K.Lénárd, P.Bite, Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 38, 57 (1963),  
b./ D.O'Rell, F.G.H.Lee, V.Boekelheide, J.Amer.Chem.Soc. 94, 3205 (1972),  
c./ E.Winterfeldt, Synthesis, 1970, 261.
- 119./ N.Aimi, E.Yamaka, J.Endo, S.Sakai, J.Haginiwa, Tetrahedron, 29, 2015 (1973).
- 120./ a./ D.Beke, Cs.Szántay, Chem.Ber., 95, 2132 (1962),  
Magy.Kém.Foly., 68, 419 (1962),  
b./ Cs.Szántay, J.Rohály, Chem.Ber., 98, 557 (1965),  
Magy.Kém.Foly., 70, 478 (1964).
- 121./ Tőke László, Indolo-kinolizin típusu alkaloidok szintézisére irányuló vizsgálatok. A ( $\pm$ )-johimbin és ( $\pm$ )- $\beta$ -johimbin szintézise. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1965.
- 122./ Cs.Szántay, L.Tőke, P.Kolonits, J.Org.Chem., 31, 1447 (1966), Magy.Kém.Foly., 73, 293 (1967).
- 123./ Cs.Szántay, L.Tőke, K.Honty, Gy.Kalaus, J.Org.Chem., 32, 423 (1967), Magy.Kém.Foly., 74, 342 (1968).
- 124./ Cs.Szántay, L.Tőke, K.Honty, Tetrahedron Lett., 1965 1665, Magy.Kém.Foly., 72, 42 (1966).
- 125./ L.Tőke, K.Honty, Cs.Szántay, Chem.Ber., 102, 3248 (1969), Magy.Kém.Foly., 77, 366 (1971).
- 126./ Honty K., Vizsgálatok a benzo/a/- és indolo[2,3-a]kinolizinvázis vegyületek körében. A (+)-johimbin és (-)- $\beta$ -johimbin új szintézise. Műszaki doktori értekezés, Budapest, 1969.
- 127./ Tőke László, Doktori értekezés. Budapest, 1973.

- 128./ L.Szabó, L.Tőke, K.Honty, Cs.Szántay, Tetrahedron Lett., 1966, 2975
- 129./ L.Szabó, K.Honty, L.Tőke, Cs.Szántay, Chem.Ber., 105 3215 (1972).
- 130./ L.Szabó, K.Honty, I.Tóth, L.Tőke, Cs.Szántay, Chem. Ber., 105, 3231 (1972).
- 131./ Cs.Szántay, M.Bárczai-Beke, Chem.Ber., 102, 3963 (1969), Magy.Kém.Foly., 77, 160 (1971); Bekéné Bárczai Marietta, A (-)-korinantein sztereospecifikus totálszintézise. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1969.
- 132./ A.Brossi, O.Schnieder, Helv.Chim.Acta, 45, 1899(1962).
- 133./ Viskyné Gombos Zs., Az allojohimbánváz sztereoszelektív felépítése. Műszaki doktori értekezés, Budapest, 1973.
- 134./ a./ L.Tőke, G.Blaskó, L.Szabó, Cs.Szántay, Tetrahedron Lett., 1972, 2459,  
b./ L.Tőke, G.Blaskó, L.Szabó, G.Tóth, Cs.Szántay, Acta Chim.Acad.Sci.Hung., 81, 97 (1974).
- 135./ L.Tőke, K.Honty, G.Blaskó, L.Szabó, Cs.Szántay, J.Org. Chem., 38, 2496 (1973).
- 136./ L.Tőke, Zs.Gombos, G.Blaskó, K.Honty, L.Szabó, J.Tamás, Cs.Szántay, J.Org.Chem., 38, 2501 (1973).
- 137./ W.Beckh, Ber.Deut.Chem.Ges., 31, 47 (1898).
- 138./ H.Staudinger, L.Ruzicka, Helv.Chim.Acta, 7, 245 (1924).
- 139./ T.L.Jakobs, N.Takahashi, J.Amer.Chem.Soc., 80, 4865 (1958).
- 140./ H.Plieninger, S.Leonhäuser, Chem.Ber., 92, 1579 (1959).
- 141./ G.H.O.Becker, J.Prakt.Chem., 12, 294 (1961), és Z.Chem., 1, 157 (1961).
- 142./ K.Oka, S.Hara, J.C.S.Chem.Comm., 1969, 368.
- 143./ J.P.Schaefer, J.J.Bloomfield, The Dieckmann Condensation in "Organic Reactions", Vol.XV, Wiley, New York, 1967, p.1.



- 144./ B.P.Mundy, The Synthesis of Fused Cycloalkenones via Annelation Methods. J.Chem.Educ., 50, 110 (1973).
- 145./ E.Wenkert, A.Afonso, J.B.-son Bredenberg, C.Kaneko, A.Tahara, J.Amer.Chem.Soc., 86, 2038 (1964).
- 146./ a./ N.Whittaker, J.Chem.Soc. C., 1969, 94,  
b./ R.J.Sundberg, Long-Su Lin, F.X.Smith, J.Org.Chem., 38, 2558 (1973), - és az ott idézett irodalom.
- 147./ Cs.Szántay, K.Honty, L.Tőke, A.Buzas, J.P.Jacquet, Tetrahedron Lett., 1971, 4871.
- 148./ L.Szabó, I.Tóth, K.Honty, L.Tőke, J.Tamás, Cs.Szántay, Chem.Ber., 109(1976); megjelenés alatt.
- 149./ Cs.Szántay, K.Honty, L.Tőke, L.Szabó, Chem.Ber., 109(1976); megjelenés alatt.
- 150./ D.J.Cram, Fundamental Carbanion Chemistry. Academic Press, New York, 1965, p. 175, 194.
- 151./ H.Kessler, Tetrahedron, 30, 1861 (1974). Thermal isomerisation about double bonds. Rotation and inversion; - és az ott idézett irodalom.
- 152./ M.Bárczai-Beke, G.Dörnyei, G.Tóth, Cs.Szántay, Tetrahedron 29, 4153 (1973).
- 153./ Analog izomerizációkról, szteroidoknál lásd pl. R.Bucourt in Conformational Analysis. Scope and Present Limitation (G.Chiurdoglu, ed.), Academic Press, 1971, p. 59.
- 154./ R.L.Augustine, Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic Synthesis. Marcel Dekker, New York, 1965.
- 155./ F.Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1965.
- 156./ M.Freifelder, Practical Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications. Wiley, New York, 1971.
- 157./ P.N.Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals. Academic Press, New York, 1967.



- 158./ R.L.Augustine, Reduction. Marcel Dekker, New York, 1968.
- 159./ R.Noyori, I.Umeda, T.Ishigami, J.Org.Chem., 37, 1542 (1972), -  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  alkalmazása.
- 160./ S.T.Darling, O.N.Devgan, R.E.Cosgrove, J.Amer.Chem.Soc., 92, 696 (1970), - fémnátrium/trimesilborán alkalmazása.
- 161./ G.M.Whitesides, W.J.Ehmann, J.Org.Chem., 35, 3565 (1970), - fémnátrium/HMPA alkalmazása.
- 162./ I.Ojima, K.Kogure, Tetrahedron Lett., 1972, 5035, - trietilszilán/ $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$  alkalmazása.
- 163./ R.L.Augustine, D.C.Migliorini, R.E.Foscante, Ch.S. Sodano, M.J.Sisbarro, J.Org.Chem., 34, 1075 (1969), - és az ott idézett irodalom.
- 164./ F.J.McQuillin, W.O.Ord, P.L.Simpson, J.Chem.Soc., 1963 5996.
- 165./ K.Mori, K.Abe, M.Washida, S.Nishimura, M.Shiota, J.Org.Chem., 36, 231 (1971).
- 166./ H.O.House, Modern Synthetic Reactions. W.A.Benjamin, New York, 1965, a./ p.9, b./ p.50.
- 167./ E.Wenkert, B.G.Jackson, J.Amer.Chem.Soc., 81, 5601 (1959).
- 168./ T.A.Spencer, T.D.Weaver, W.J.Greco, J.Org.Chem. 30, 3333 (1965).
- 169./ I.N.Nazarov, S.I.Zavjanov, Zsurn.Obscs.Him., 23, 1703 (1953), C.A., 48, 13667 (1954) idem, ibid., 25, 508 (1955), C.A., 50, 3359 (1956).
- 170./ G.Nomine, Bull.Soc.Chim.France, 1968, 3664.
- 171./ Cs.Szántay, L.Novák, P.Sohár, Acta Chim.Acad.Sci.Hung., 57, 335 (1968).
- 172./ a./ W.R.Jackson, A.Zurqiyah, J.Chem.Soc., 1965, 5280, b./ K.Iqbal, W.R.Jackson, J.Chem.Soc., 1968, 616.

- 173./ M.R.Johnson, B.Rickborn, J.Org.Chem., 35, 1041 (1970), és az ott idézett irodalom.
- 174./ H.Haubenstock, J.Org.Chem., 37, 656 (1972), és az ott idézett irodalom.
- 175./ T.Satoh, K.Nanba, Sh.Suzuki, Chem.Pharm.Bull.(Japan), 19, 817 (1971).
- 176./ H.B.Henbest, A.Zurqiyah, J.C.S. Perkin I, 1974, 604.
- 177./ L.Novák, P.Sohár, Cs.Szántay, Acta Chim.Acad.Sci.Hung., 54, 161 (1967). ibid, Magy.Kém.Foly., 73, 312 (1967).
- 178./ R.T.Brown, A.A.Charalambides, Tetrahedron Lett., 1974, 3429.
- 179./ V.Hach, E.C.Fryberg, E.McDonald, Tetrahedron Lett., 1971, 2629.
- 180./ E.J.Goller, J.Chem.Educ., 51, 182 (1974), - és az ott idézett irodalom.
- 181./ D.C.Wigfield, D.J.Phelps, J.Amer.Chem.Soc., 96, 543 (1974).
- 182./ S.Yamada, K.Koga, in Selective Organic Transformations, Vol.1 (B.S.Thyagarjan, ed.), Wiley-Interscience, New York, 1970, p.1.
- 183./ W.G.Dauben, G.J.Fonken, D.S.Noyce, J.Amer.Chem.Soc., 78, 2579 (1956).
- 184./ H.C.Brown, H.R.Deck, J.Amer.Chem.Soc., 87, 5620 (1965).
- 185./ a./ E.L.Eliel, Y.Senda, Tetrahedron, 26, 2411 (1970),  
b./ D.N.Kirk, Tetrahedron Lett., 1969, 1727.
- 186./ J.C.Richter, J.Org.Chem., 30, 324 (1965).
- 187./ M.Chèrest, H.Felkin, Tetrahedron Lett., 1968, 2205, idem, ibid, 1971, 379, 383.
- 188./ J.Laemmle, E.C.Ashby, P.V.Roling, J.Org.Chem., 38, 2526 (1973).
- 189./ S.R.Landor, J.P.Regan, J.Chem.Soc. C, 1967, 1159.
- 190./ B.Rickborn, M.T.Wuesthoff, J.Amer.Chem.Soc., 92, 6894 (1970).
- 191./ M.J.T.Robinson, Tetrahedron, 30, 1971 (1974).
-